

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969

N° 28

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Bernard B O U C H E

INTERNE DES HÔPITAUX

né le 18 Juin 1944 à GRANDIF (P. - de - D.)

Présentée et soutenue publiquement le 5 Juin 1969.

ESSAI DE TRAITEMENT DE CERTAINES

CIRRHOSES HEPATIQUES ALCOOLIQUES

PAR LES IMMUNO-SUPPRESSEURS

Président : M. TERRASSE , Professeur

**Membres
du Jury :** M. BERGERON, Professeur
M. MOLINA, Professeur
M. JALLUT, Professeur
Mme MOINADE, Maître de Conférences Agrégé

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIERE (1969)

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Bernard BOUCHE

INTERNE DES HÔPITAUX

né le 18 Juin 1944 à GRANDIF (P. - de - D.)

Présentée et soutenue publiquement le 5 Juin 1969.

ESSAI DE TRAITEMENT DE CERTAINES

CIRRHOSSES HEPATIQUES ALCOOLIQUES

PAR LES IMMUNO-SUPPRESSEURS

Président : M. TERRASSE , Professeur

**Membres
du Jury :** M. BERGERON, Professeur
M. MOLINA, Professeur
M. JALLUT, Professeur
Mme MOINADE, Maître de Conférences Agrégé

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIERE (1969)



UNIVERSITE
de FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
CLERMONT

Doyen : G. MEYNIEL,
Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE.

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU,
M. POMME

I - Professeurs Titulaires

MM. BARRIER	- Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	- Chimie biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	- Clinique Obstétricale
BERGER	- Chimie Analytique
BERGERON	- Pathologie Médicale
COULET	- Botanique et Microbiologie
CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	- Biochimie Médicale
DAUPHIN	- Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	- Anatomie Pathologique
FEBVRE	- Pharmacie Galénique
GERMAIN	- Clinique Chirurgicale B
GRAS	- Clinique Médicale A
JACQUEMET	- Technique Chirurgicale
JALLUT	- Séméiologie Médicale
LATAIX	- Pathologie chirurgicale
MERCIER	- Anatomie
MEYNIEL	- Biophysique médicale
MOLINA	- Clinique Pneumo-phtisiologique
PETIT	- Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	- Clinique neurologique et psychiatrique
POURRAT	- Matière Médicale
Mele RAMPON	- Thérapeutique
MM. ROUHER	- Clinique ophtalmologique
TERRASSE	- Clinique médicale B
THIEBLOT	- Physiologie
THOMAS	- Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	- Pharmacie Chimique
TURCHINI	- Histologie et Embryologie
VAURS	- Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	- Clinique médicale infantile

II - Professeurs Titulaires à titre personnel

M. CHAMPEIX	- Médecine Légale et Médecine du Travail
M. VIALLET	- Electro-Radiologie.

III - Professeurs sans Chaire.

MM. ALFIERI	- Biophysique Médicale
CLUZEL	- Bactériologie
DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
MENUT	- Pédiatrie et Puériculture.

IV - Maîtres de Conférences Agrégés.

Mlle CHATONIER	- Chimie minérale et Minéralogie
Mme GAILLARD	- Physique Pharmaceutique
Mme MOINADE	- Médecine générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	- Médecine générale
Mme POURRAT	- Botanique
M. VENRIES de LAGUILLAUMIE	- Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. FOURRIER	- Orthopédie
HOUDARD	- Chirurgie Générale
JANNY	- Neuro-chirurgie
RENARD	- Pneumo-ptisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie

VI - Délégués dans les fonctions de Maitres de Conférences.

MM. MALET	- Histologie et embryologie
MARCHEIX	- Médecine générale et Thérapeutique
PLAGNE	- Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 Juin 1956).

[illegible]

A mes Grand-Parents

A mes Parents

Leur vie laborieuse me servira toujours d'exemple. Je leur dédie ce travail afin qu'il soit pour eux un gage de ma profonde reconnaissance et de toute mon affection.

A ma Fiancée

A mon Frère Daniel

A toute ma famille

A tous mes Amis

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre 1939-45 et des T.O.E.

Officier des Palmes Académiques.

Il nous a fait aujourd'hui le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous avons pu apprécier au cours d'une
année d'Internat son grand sens Clinique et
l'étendue de sa Culture.

Nous l'assurons de notre profonde recon-
naissance et nous le prions de croire à notre
respectueux attachement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BERGERON

Professeur de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Au cours de nos études, nous avons pu bénéficier de son enseignement.

Il nous a fait l'honneur de bien vouloir juger notre travail.

Qu'il veuille bien trouver ici la preuve de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur MOLINA

Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Nous avons apprécié sa pensée claire et précise et son dynamisme qui font de son service un précieux foyer d'enseignement.

Qu'il trouve ici un témoignage de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur JALLUT
Professeur de Séméiologie Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Il nous a toujours accueilli dans son service avec une extrême bienveillance. Nous avons bénéficié autant de sa Science que de ses qualités humaines.

Qu'il nous permette de lui exprimer notre respectueuse gratitude.

Madame le Professeur Agrégé MOINADE
Maître de Conférences Agrégé
(Médecine Générale et Thérapeutique)
Médecin des Hôpitaux

Elle nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a permis, grâce à son expérience et sa bienveillance, la réalisation de ce travail.

Nous avons pu apprécier, au cours d'une année d'Internat, sa gentillesse.

Qu'elle soit assurée de notre fidèle attachement.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE
CLERMONT-FERRAND

Monsieur le Professeur MEYNIEL
Doyen de la Faculté mixte de
Médecine et de Pharmacie

Nous avons pu apprécier sa bienveillance.
Nous l'assurons de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur DUCHENE-MARULLAZ
Professeur de Physiologie

Il nous a conseillé au cours de nos études.
Nous l'assurons de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé
VENRIES DE LAGUILLAUMIE

Qu'il reçoive ici le témoignage de nos plus
vifs remerciements.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur GERMAIN
Monsieur le Professeur MOLINA
Monsieur le Professeur JALLUT
Monsieur le Docteur BOURDEIX
Monsieur le Docteur BELIN
Monsieur le Docteur PLANCHE

A TOUS NOS MAITRES et PROFESSEURS DE
LA FACULTE DE MEDECINE

A Monsieur le Professeur ARON

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Tours

Il nous a accueilli aimablement dans
son service.

Qu'il veuille trouver ici la preuve
de notre respectueuse reconnaissance.

A MES CONFERENCIERS D'INTERNAT

Monsieur le Docteur Noël PASSEMARD

Monsieur le Docteur Jean-Louis AUBLET-CUVELIER

Monsieur Jean-Louis LAFAILLE

Avec toute ma reconnaissance

Aux Docteurs Jean-Claude MARCHEIX

Jean DUBOIS

Avec notre respectueuse reconnaissance

A MES AMIS LES DOCTEURS

Guy VANNEUVILLE

Sa collaboration nous a été précieuse pour
la réalisation de ce travail.

Jean-Claude CHEMINAT

Bernard ALIX

Qu'ils soient assurés de notre attachement

Au Docteur POITRINEAU

Au Docteur BIDEZ

En remerciement de leur collaboration

A MES CAMARADES D'EXTERNAT et D'INTERNAT

AU PERSONNEL INFIRMIER

A Monsieur RAGONNAUD

(Laboratoire d'Anatomie-Pathologique)

En remerciement de sa collaboration
technique à la réalisation de cet ou-
vrage (clichés photographiques).

P L A N

CHAPITRE I -

ETUDE CLINIQUE DE LA CIRRHOSE ETHYLIQUE

CHAPITRE II -

PATHOGENIE

- Théorie nutritionnelle
- Théorie toxique
- Théorie autoimmunitaire

CHAPITRE III -

L'AUTO-IMMUNITE en général et les autres
MALADIES PAR AUTO-ANTICORPS

CHAPITRE IV -

AUTO-IMMUNITE et PATHOLOGIE HEPATIQUE

CHAPITRE V -

LE TRAITEMENT DES MALADIES AUTO-IMMUNES

CHAPITRE VI -

TRAITEMENT ANTI-MITOTIQUE et CIRRHOSE

- a) Bibliographie
- b) Travaux personnels

Traitement
Laparoscopie
Anatomie- Pathologique
Résultats

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le développement de la connaissance des maladies auto-immunitaires, leur essai de traitement par les Immuno-Supprimeurs, nous a conduits depuis plusieurs années à envisager le traitement des cirrhoses alcooliques par les antimétabolites.

Nous nous sommes décidés à entreprendre ce traitement pour trois raisons :

La première raison est la fréquence, de plus en plus grande en France, de la cirrhose éthylique, et le peu d'efficacité des moyens thérapeutiques utilisés.

La deuxième est le pronostic effroyable des cirrhoses éthyliques qui emportent le malade, souvent au bout de 1 à 1 an 1/2 d'évolution, et de toute façon en quelques années.

La troisième en est le fait de la persistance de la maladie malgré le sevrage. Nous pensons à une pathogénie auto-immune qui fait de la cirrhose une maladie auto-entretenu.

Ce travail a pour but de rapporter les premiers résultats de cet essai.

Nous ferons d'abord un bref rappel du tableau clinique de la cirrhose éthylique, puis nous étudierons la pathogénie de la cirrhose.

Nous envisagerons ensuite l'auto-immunité, les principales maladies à auto-anticorps, et l'auto-immunité en pathologie hépatique.

Enfin, avant de parler de notre expérimentation personnelle dans les cirrhoses éthyliques, nous rappellerons les principaux immuno-suppresseurs et leur mode d'action.

C H A P I T R E I

ETUDE CLINIQUE DE LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE

La cirrhose de Laennec devient actuellement une maladie très fréquente. Son tableau clinique est bien connu. Toutefois, il nous a paru nécessaire, au début de ce travail, d'en rapporter très brièvement les principaux signes.

Schématiquement, on isole deux stades dans l'évolution de la maladie : (27).

- Un stade de cirrhose compensée. A cette période, la stabilisation est possible si l'intoxication cesse.
- Un stade de cirrhose décompensée, caractérisée par un pronostic fâcheux malgré le sevrage.

I - STADE de CIRRHOSE COMPENSEE -

L'examen clinique permet le plus souvent de faire le diagnostic. C'est parfois au décours d'un examen systématique que l'on découvre l'affection. Ailleurs, c'est à l'occasion :

- de troubles généraux - Asthénie, amaigrissement
- de troubles digestifs - Anorexie, diarrhée, pituite matinale, lenteur de digestion.
- de manifestations hémorragiques - Epistaxis, gingivorragies, ecchymoses.

Les éléments du diagnostic sont :

- le terrain :

C'est un éthylique comme en témoignent :

- le facies,
- les troubles neuropsychiques (tremblement, zoopsie),
- la notion de profession exposée, la région,
- l'aveu de l'intempérance, le plus souvent à base de vin (intoxication prolongée et régulière qui s'accompagne d'un déséquilibre nutritionnel).

- les données de l'examen clinique :

- l'hépatomégalie est souvent le seul signe. Elle est de volume variable, parfois modéré.

Le foie est lisse, de consistance ferme.

Evocateurs mais inconstants sont :

- le léger oedème malléolaire
- le sub-ictère conjonctival.
- plus rarement une lame d'ascite à rechercher sur le malade en décubitus latéral.

A cette période la biologie est peu évocatrice, et le bilan hépatique s'avère parfois pratiquement normal.

Il est particulièrement utile d'évaluer le taux de prothrombine et d'objectiver un éventuel retard d'élimination biliaire de la Bromesulfonephtaléine, soit par l'épreuve classique, soit par la détermination du coefficient d'épuration (clearance fractionnelle).

Ce signe serait classiquement parmi les plus précoces.

Cependant, l'étude de l'électrophorèse banale nous donne très souvent des renseignements intéressants. Ils traduisent des signes inflammatoires hyper α_2 - globulinémie avec hypergamma - globulinémie et hyposérinémie discrète.

La vitesse de sédimentation est élevée, 40 à 70 mm, et même plus à la première heure.

Ces signes, contrairement aux notions classiques, sont apparus souvent plus précocement que les signes d'insuffisance hépatique : déficit du complexe prothrombique ou retard d'élimination de la B.S.P. Dernièrement, nous avons pu étudier dans le Service du Professeur ARON une nouvelle technique d'électrophorèse sur gel de polyacrylamide qui est plus révélatrice que l'électrophorèse sur papier (5).

Cette technique permet un dépistage de la cirrhose au tout début où l'on décèle une diminution du pic de la transferrine. Il y a bien sûr une augmentation des pics γA , γG (le pic γA étant toujours le plus élevé).

En cas de doute, deux examens paracliniques affirment le diagnostic, après contrôle du taux de Prothrombine.

- La laparoscopie et la ponction biopsie hépatique :

La laparoscopie renseigne sur l'état macroscopique du foie.

Le volume du foie est augmenté, le bord inférieur épaissi, parfois on a un aspect cirrhotique typique : le foie a un caractère nodulaire. Les granulations font saillie sous la capsule de Glisson épaissie. Classiquement la cirrhose éthylique est micronodulaire.

Le foie peut être dur, clouté, et a une coloration rousse (d'où le terme de cirrhose créé par Laënnec). Une coloration jaunâtre fait suspecter une stéatose importante.

La laparoscopie permet la biopsie. Celle-ci peut montrer :

- un aspect de Stéatose :

La stéatose, au début de la maladie, constitue la seule altération du parenchyme hépatique.

Au début, ce sont de minuscules vacuoles qui ensuite fusionnent pour former de grosses gouttes.

- des aspects de sclérose annulaire à point de départ portal et péri-portal :

- des lésions de dégénérescence cellulaire accompagnées d'une hypertrophie des cellules de Küpffer où l'on observe des dépôts de pigments ferriques ou biliaires.
- des signes de régénérescence cellulaire avec, au niveau des cellules, un accroissement des noyaux et des nucléoles, une hyperbasophilie et une forte charge glycogénique du cytoplasme.

Ces aspects sont diversement associés entre eux. Le plus souvent coexiste l'association sclérose-stéatose, parfois on trouve d'emblée les lésions de cirrhose constituée avec ses trois éléments.

L'évolution est alors le plus souvent défavorable vers la cirrhose ascitique si l'intoxication se prolonge.

II - STADE DE CIRRHOSE DECOMPENSEE -

L'apparition de l'ascite peut être progressive et masquée pendant quelques temps par un météorisme abdominal ; en fait elle est souvent rapide. Elle peut être déclenchée par une infection, ou survenir spontanément.

L'examen clinique permet à lui seul le diagnostic :

- L'ascite déplisse plus ou moins l'ombilic. Elle est libre avec signe du flot. La matité est concave vers le haut, mobile avec les positions.
- Il existe une circulation collatérale, soit de type porte pur, soit de type porto-cave.
- Les oedèmes des membres inférieurs, blancs, mous prennent le godet.
- L'oligurie est importante (inférieure à 500 cc/jour) avec nycturie et opsiurie.
- Le foie, avant ponction, peut donner le signe du glaçon. On en précise les caractères après évacuation de l'ascite. Il est dur, sa surface est lisse, parfois on sent de fines granulations. Le bord inférieur est dur.
- La rate est parfois palpable, ferme, indolore.

Les examens complémentaires suivants sont demandés :

- Etude du liquide d'ascite :

Il est typiquement clair, citrin, pauvre en protéine et en élément.

- Le bilan fonctionnel hépatique montre une atteinte globale et sévère de tous les paramètres biologiques.

a) Les signes d'insuffisance cellulaire hépatique sont au complet :

- diminution du cholestérol total et surtout de l'esterifié avec chute du rapport.

- chute du taux des éléments du complexe prothrombique.
- Hypoalbuminémie, plus rarement hypofibrinémie.

b) Les globulines sont perturbées :

- augmentation des globulines (avec inversion du rapport $\frac{\text{Sérine - Albumine}}{\text{Sérine - Globuline}}$)
- l'électrophorèse sur papier montre que cette atteinte porte sur les β et les γ globulines.

L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide révèle à ce stade évolué une augmentation très importante des γ A et γ G globulines avec disparition des Haptoglobines . Le pic de la transferrine est très abaissé et cette diminution est un facteur de mauvais pronostic. (5).

- Les réactions de floculation sont positives.

Les épreuves globales montrent :

- une clearance de la B.S.P. très abaissée.
- des épreuves de traversée (galactosurie et hippururie) très perturbées

Le bilan électrolytique montre dans les urines :

- une élimination très faible de Sodium.

dans le sang :

- une hypochlorémie, une hypokaliémie avec hypotonie plasmatique.

La numération formule sanguine révèle habituellement une anémie modérée avec hyper-leucocytose, ou parfois leucopénie.

L'évolution favorable est très rare. Le plus souvent, malgré le sevrage, elle est défavorable. L'ascite se reproduit rapidement, l'état général s'altère. L'oligurie, les hémorragies cutanées, l'ictère, précèdent de peu la mort par coma hépatique.

Le pronostic de la cirrhose éthylique est toujours très sévère puisque la mort est l'aboutissement inévitable dans un délai de quelques mois à quelques années. (35).

Nous citerons deux statistiques :

- Une étude portant sur 150 cirrhotiques (Professeur DEPARIS) donne une mortalité de 80 %, deux ans après, avec une survie à long terme de 12 %. Encore faut-il noter que sur ces 12 %, 8 % sont à la charge de la société.
- Justin BESANCON et Collaborateurs, dans une série observée de 1958 à 1961, notent que 43 % des malades restent en vie au bout d'un an et 15 % au bout de 4 ans. En comparant avec des séries anciennes, ces auteurs ne constatent aucune amélioration de la survie des cirrhoses ascitiques malgré les progrès apparents du traitement (14).

En France, la cirrhose alcoolique fait 10.000 morts par an, ce qui avoisine la mortalité par accident de la route.

Nous ne ferons que citer les complications classiques pour insister sur une complication grave, plus fréquente qu'il ne l'a longtemps été admis : la septicémie à colibacilles.

Complications classiques :

1 - Infectieuses -

Tuberculose pulmonaire mais aussi péritonite tuberculeuse.

2 - Complications dues à l'insuffisance hépatique ou à l'hypertension portale -

- Ictère :

La survenue d'un ictère, au cours de l'évolution d'une cirrhose, est toujours péjorative.

Cet ictère ne fait que traduire une poussée évolutive.

- Hémorragies par des mécanismes divers, en particulier varices oesophagiennes :

cutanéomuqueuses (purpura, ecchymose, épistaxis, gingivorragie).

Digestives : hématomèse dans 2/3 des cas.
melaena dans 1/3 des cas.

Les hémorragies sont souvent de grande abondance.

- Le coma hépatique : coma toxique hyperammoniémique est souvent déclenché par une hémorragie digestive, tout au moins dans sa forme susceptible d'amélioration.

3 - Les septicémies -

Elles sont connues depuis longtemps mais leur fréquence est plus grande qu'on ne le pense habituellement (44, 97).

J. CAROLI et PLATTELORSE, pratiquant systématiquement des hémocultures chez 450 cirrhotiques fébriles, ont observé 15 résultats positifs, c'est à dire 3 %.

C'est dans les cirrhoses décompensées que s'observe plus volontiers la surinfection microbienne.

La septicémie à colibacille est la plus fréquente. Cette surinfection colibacillaire est probablement la conséquence d'un état inflammatoire intestinal et de shunts porto-cave qui facilitent la propagation du germe. Elle peut survenir spontanément, parfois elle est provoquée (ponction d'ascite, laparoscopie).

En fait la diarrhée est le facteur déclenchant majeur (près d'une fois sur deux).

La fièvre a le type pseudo-palustre avec des frissons intenses.

Un ictère, et parfois de violentes douleurs abdominales, accompagnent cette fièvre.

Le pronostic est très mauvais.

La septicémie à colibacille est la plus grave des surinfections chez le cirrhotique. Elle aggrave l'état du parenchyme hépatique et elle peut se compliquer de pyléphlébite ou d'ictère grave.

C H A P I T R E I I

PATHOGENIE DE LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE

La pathogénie de la cirrhose éthylique a donné lieu à de nombreuses études. Beaucoup de théories ont été échafaudées où le rôle de l'alcool a diversement été apprécié. Une chose paraît indiscutable, c'est l'action directe de l'alcool. Un simple coup d'oeil statistique sur l'élévation parallèle de la consommation du vin et des décès par cirrhose en fait foi.

Nous diviserons ce chapitre pathogénique en deux parties. Dans la première partie, nous parlerons des notions classiques admises par tous. Dans la deuxième, nous exposerons des théories personnelles, théories à partir desquelles nous essaierons de justifier l'opportunité du traitement antimitotique dans les cirrhoses.

On obtient très difficilement une cirrhose chez l'animal par l'administration isolée d'alcool. Aussi le rôle toxique direct de l'alcool a longtemps été mis en doute au profit de facteurs nutritionnels (théorie nutritionnelle).

Ce sont les progrès des techniques expérimentales (microscope électronique, isotopes) qui ont montré de façon formelle l'action toxique directe de l'alcool sur le foie.

Nous verrons d'abord la théorie classique.

Théorie nutritionnelle :

On a pu réaliser des cirrhoses expérimentales d'origine diététique.

Initialement on observera une stéatose hépatique (électivement obtenue par les carences en facteurs lipotropes) et des lésions de nécrose hépato-cellulaire (réalisées par des carences en groupement S.H. qui se trouvent dans la méthionine). La poursuite du régime aboutit à une cirrhose, et cela plus facilement s'il y a un déficit vitaminique B.

D'autre part, dans les expériences d'agression hépatique, on peut aggraver les lésions par un régime déséquilibré, carencé en protéine.

Théorie de l'action toxique directe de l'alcool (64).

Les mécanismes par lesquels l'alcool engendre une cirrhose sont mal connus. Nous envisagerons :

- le métabolisme hépatique de l'alcool
- la relation entre alcool, stéatose et nécrose
- l'installation et l'entretien de la cirrhose.

Rappel du métabolisme hépatique de l'alcool :

Le foie métabolise 90 à 95 % de l'alcool ingéré.

Il y a deux stades dans l'oxydation de l'alcool.

1ère étape : L'alcool est transformé en acétaldéhyde sous l'action de l'alcool-déshydrogénase.

2ème étape : L'acétaldéhyde est transformé en acétyl-coenzyme A, qui est utilisé dans le cycle de Krebs.

Il y a un transfert d'ions hydrogènes à partir de l'alcool ou de l'acetaldehyde, sur un transporteur, le N.A.D. (Nicotinamide, adénine, dinucleotide) qui se transforme en NADH_2 (forme réduite).

Le NADH_2 s'accumule dans le cytoplasme de l'hépatocyte, d'où un déséquilibre par augmentation du rapport $\frac{\text{NADH}_2}{\text{NAD}}$.

Ce déséquilibre va retentir sur les chaines d'oxydoréduction des mitochondries et va entraîner un ralentissement de la néoglycogénèse mais par contre une augmentation de la synthèse des lipides et de l'acide lactique.

Relation entre alcool, Stéatose et Nécrose.

Alcool et stéatose hépatique :

On appelle Stéatose l'accumulation d'enclaves lipidiques dans le cytoplasme des hépatocytes.

La Stéatose résulte de quatre processus engendrés par les perturbations métaboliques :

- Une augmentation de la mobilisation vers le foie des réserves lipidiques périphériques.
- Une augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides par estérification préférentielle des acides gras.
- Une diminution de la sécrétion ou de la libération des triglycérides par le foie.
- Une diminution de l'utilisation ou de l'oxydation des acides gras dans le foie.

Ces perturbations peuvent être la conséquence de l'ingestion d'alcool mais peuvent aussi résulter de déséquilibres nutritionnels associés.

Par contre l'alcool a une action directe sur la cytolyse hépatique.

La microscopie électronique nous a apporté la preuve de l'action directe de l'alcool sur la morphologie du parenchyme hépatique.

On a étudié, par ponction biopsie, le foie d'animaux ou de volontaires ayant ingéré de fortes doses d'alcool. Les anomalies portent :

- sur le système respiratoire de la cellule (on note des anomalies de la membrane interne des mitochondries).
- sur l'appareil de synthèse protéique (on note des modifications des ribosomes avec hypertrophie et vésiculation du réticulum endoplasmique).
- sur les structures lytiques (multiplication des lysosomes).

Tout cela entraîne une hyalinisation du cytoplasme précédant de peu la nécrose des hépatocytes.

Installation et Entretien de la Cirrhose :

La cytolyse des cellules hépatiques induit une réaction fibroblastique prédominant dans la zone périportale. Cette réaction fibroblastique aboutira à la sclérose.

La cytolyse, la fibrose puis le développement de nodules de régénération ont, comme conséquence, la désorganisation de la structure du lobule hépatique.

Classiquement, deux facteurs expliqueront l'entretien de la cirrhose :

- la poursuite de l'intoxication éthylique
- les perturbations circulatoires.

Dans la majorité des cas, la poursuite de l'intoxication éthylique est la raison majeure de l'évolutivité de la cirrhose. Cependant, parfois, l'évolution continue malgré l'arrêt de l'alcoolisme.

Les perturbations circulatoires peuvent également entrer en jeu.

La prolifération de néo-vaisseaux, la désorganisation totale de l'architecture lobulaire entraînant une compression des veines hépatiques, il y a donc un défaut de vascularisation des hépatocytes, ce qui favorise leur nécrose.

Théorie auto-immunitaire :

Nous avons vu que classiquement la cirrhose est une maladie de surcharge, comme le prouve l'apparition de stéatose, mais c'est aussi une maladie inflammatoire.

RUBIN et LIEBER ont montré chez des volontaires humains que l'ingestion de quantités moyennes d'éthanol

provoquent des lésions des hépatocytes (altération des mitochondries, modification du réticulum endoplasmique et altérations localisées du cytoplasme). (86 bis). On aboutit donc à une cytolyse avec destruction de l'hépatocyte. Les constituants cellulaires ainsi libérés se comporteraient secondairement comme des néo-antigènes qui déclencheraient la formation d'auto-anticorps avec maladie auto-entretenu, ce qui explique que le sevrage est sans influence sur l'évolution de la cirrhose.

Anatomiquement, à côté de la stéatose, on constate une prolifération de cellules lympho-plasmocytaires autour des sinusoides et dans les espaces portes. La présence de lympho-plasmocytes, avec absence pratique de neutrophiles, témoigne de l'inflammation importante (100).

Dans le sang, les témoignages de cette inflammation se traduisent par une augmentation de la vitesse de sédimentation, une hyper-alpha₂ globulinémie ainsi qu'une élévation des immuno-globulines plasmatiques.

Cette maladie auto-immunitaire pourrait se résumer par la phrase de FIESSINGER " Le sujet ne défend " plus son foie, il se défend contre son foie " (30).

C H A P I T R E I I I

L'AUTO-IMMUNITE EN GENERAL ET LES AUTRES MALADIES PAR AUTO-ANTICORPS

Avant d'aborder directement le problème de l'auto-immunité en pathologie hépatique, rappelons quelques notions générales sur l'auto-immunité et les maladies auto-immunitaires.

L'auto-immunité dit KOURILSKY " est un état " de l'organisme dans lequel les phénomènes immunologiques " habituellement constatés après la pénétration de substances " étrangères se développent cette fois à l'encontre de certains " constituants normaux des organes et sont susceptibles d'y " créer des atteintes lésionnelles ". (54).

HISTORIQUE - Découverte de l'auto-immunité.

Longtemps on a admis que l'organisme n'élaborait pas d'anticorps contre ses propres constituants tissulaires ou humoraux.

En 1900, EHRLICH et MORGENROTH avaient démontré, par des injections intrapéritonéales chez la chèvre d'hématies de différentes espèces, que seules les hématies de l'animal n'entraînaient pas la production d'anticorps.

Cependant, c'est la même année que METALNIKOFF observe que l'injection à un cobaye de ses propres spermatozoïdes entraînait dans le sérum de l'animal l'apparition d'un anticorps immobilisant ses propres spermatozoïdes. Ces faits étaient donc une contradiction avec la démonstration d'EHRlich.

En 1904, DONATH et LANDSTEINER montrent le rôle d'auto-anticorps froids dans l'hémo-globinurie paroxystique.

Quatre ans plus tard, CHAUFFARD, TROISIER et WIDAL, ABRAMI et BRULE, décrivent des anémies à auto-anticorps actifs à 37°.

En 1927, HEKTOEN, FOX et SCHULHOFF démontrent l'existence d'anticorps antithyroïdiens.

En 1934, MASUGI obtient chez le rat une néphrite en lui injectant des anticorps anti-rein de rat obtenus chez le lapin.

Une année plus tard, RIVERS et SCHENTHER provoquent chez le singe une maladie démyélinisante comparable à la Sclérose en plaque, par des injections répétées de broyat de cerveau.

C'est à partir de ces expériences que depuis 30 ans ce sont développées un grand nombre de recherches qui ont fait de l'auto-immunité un chapitre important de la pathologie.

I - CONCEPTIONS GENERALES SUR L'AUTO-IMMUNITE

A - GENERALITES - La Réponse Immunologique.

Un antigène est une substance capable de déclencher une réponse immunologique.

Cet antigène peut exister dans un organe du sujet (auto-antigène), ou encore dans le même organe d'un sujet de même espèce (iso-antigène), ou dans un organe provenant d'une espèce différente (hétéro-antigène).

Certaines substances présentes dans les organes peuvent, sous une influence quelconque, (agent infectieux ou toxique) exciter les cellules immunologiquement compétentes à la production d'anticorps.

Dans toute réaction immunitaire, les anticorps peuvent revêtir 2 formes différentes :

- anticorps sériques (ou circulants)
- anticorps " cellulaires " (cellules lymphoïdes spécifiquement sensibilisées à l'antigène).

On suppose que les auto-anticorps appartiennent à ces deux formes.

B - MISE EN EVIDENCE DES AUTO-ANTICORPS.

Ce sont les méthodes habituelles de détection des anticorps que l'on utilise :

- La précipitation :

La réaction antigène-anticorps est capable de donner lieu à une précipitation. Cette dernière est étudiée, soit en milieu liquide, soit en milieu gélifié.

- L'agglutination :

En présence de l'anticorps, un antigène situé sur une particule (globule rouge par exemple) entraîne une réaction d'agglutination.

Il est possible également de fixer par des moyens artificiels l'antigène sur des hématies. Les anticorps provoquent alors une réaction dite d'hémagglutination passive qui est très sensible.

- La fixation du complément :

Certains complexes antigènes-anticorps fixent le complément. S'il n'est pas fixé, sa présence entraîne la destruction des globules rouges par un sérum hémolytique sans complément. Par contre, s'il est fixé, l'hémolyse n'aura pas lieu.

- L'immuno-fluorescence :

Le but de cette technique est de marquer les anticorps par une substance qui est fluorescente en lumière ultra-violette.

On peut donc ainsi localiser les anticorps dans les tissus.

C - CRITERES PROUVANT L'EXISTENCE ET LE ROLE PATHOGENE DES AUTO-ANTICORPS.

Les maladies auto-immunes expérimentales

Si un animal reçoit en injection un broyat ou un extrait de broyat de l'un de ses propres organes mélangé avec des substances adjuvantes stimulant l'immunité (adjuvant de Freund), on observe, après un délai, deux sortes de phénomènes :

- des altérations tissulaires de l'organe correspondant à l'extrait injecté qui sont de deux sortes :

- inflammatoires : on note dans le tissu conjonctif périvasculaire des infiltrats de cellules (histiocytes, plasmocytes, lymphocytes) ;
- dégénératives : au niveau du parenchyme voisin.

- des manifestations immunologiques spécifiques.

Il s'agira :

- soit de l'apparition d'anticorps sériques,
- soit d'une hypersensibilité cutanée de type retardé vis à vis de l'extrait tissulaire utilisé.

Il faut donc rechercher une corrélation entre ce pouvoir pathogène et le pouvoir antigénique.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des extraits tissulaires provenant du système nerveux central, du testicule, de l'oeil, et de la thyroïde.

Les plus connues sont les expériences faites avec des extraits de cerveau. En effet, l'encéphalomyélite allergique expérimentale par injection d'extraits de cerveau autologue réunit tous les critères anatomo-pathologiques et immunologiques envisagés.

D - LA FORMATION DES AUTO-ANTICORPS -

Mécanismes de formation :

Pour expliquer la synthèse des anticorps, qui constitue à première vue une exception au mécanisme de la synthèse protéique, plusieurs théories ont été avancées :

- La théorie informative :

Ici le rôle déterminant est joué par l'antigène. Ce dernier apporte une information structurale qui permet la synthèse du site spécifique de l'anticorps.

- La théorie sélective ou clonale :

C'est la conception de BURNETT.

Les cellules immunologiques seraient formées de clones ayant chacun une spécificité différente.

Au cours de la vie embryonnaire, le contact avec l'antigène détruirait le clone correspondant. Il y aurait alors une tolérance de l'organisme vis-à-vis de ses propres tissus. La réapparition de clones interdits provoquerait les maladies auto-immunes.

D'autres ont évoqué le rôle possible d'altération de la structure antigénique des constituants de l'organisme.

Un tissu altéré peut donner lieu à la formation transitoire d'auto-anticorps (l'intoxication au tétrachlorure de carbone est suivie par l'apparition d'anticorps-anti-foie).

Ainsi, l'alcool pourrait entraîner une atteinte des constituants cellulaires de l'hépatocyte. Ceux-ci se comporteraient alors secondairement comme des néo-antigènes, et déclencheraient la formation d'auto-anticorps.

Quoiqu'il en soit, les substances antigéniques, dès leur libération dans le sang, déterminent la formation d'anticorps.

Normalement, l'état de tolérance vis-à-vis de l'antigène pourra durer des années.

S'il est rompu, il se produit une réponse primaire qui représente celle des cellules immuno-compétentes ou une réponse secondaire, dite anamnétique, celle des cellules de clones. La réponse est primaire si l'antigène n'avait jamais été introduit dans l'organisme. Elle est secondaire dans le cas contraire.

Organes responsables de la formation :

Cette question est discutée.

C'est la rate pour les uns, le thymus pour les autres. La moelle osseuse enfin jouerait un rôle non négligeable pour d'autres.

La rate :

C'est un élément du système réticulolymphoplasmo-cytaire. Lorsqu'un constituant antigénique de l'individu a été reconnu comme étranger par les centres à compétence immunologique, la rate peut intervenir dans la synthèse d'auto-anticorps.

La rate joue un rôle très important dans les anémies hémolytiques et probablement dans certaines cirrhoses.

" La rate joue un rôle très particulier dans l'homéostasie grâce aux activités de macrophagie et de synthèse d'immunoglobulines de son système réticulolymphoïde. Il est possible que dans certaines conditions cette fonction, au lieu d'être adaptée, soit exagérée ou déviée et que la rate, organe de défense, devienne un organe d'auto-agression " (57, 80, 91).

Le thymus : (53)

Pour KOURILSKY " le thymus exercerait une sorte de censure éliminant, par un processus inconnu, les clones auto-immuns ".

La Moelle :

Les modifications médullaires observées au cours des maladies auto-immunitaires seraient le primum movens de l'auto-immunité (TURCULET et OPESCO) (95).

II - LES MALADIES HUMAINES AUTO-IMMUNES :

Ces dernières années, l'origine auto-immunitaire a été prouvée ou présumée pour de nombreuses maladies qui ont pu ainsi bénéficier du traitement immunosuppresseur. Pour classer ces maladies, dans le groupe des maladies auto-immunes, on évoque plusieurs critères :

1 - Des critères Biologiques qui sont :

- soit non spécifiques
- soit spécifiques.

Non spécifiques :

- L'hypergamma globulinémie. On l'observe dans les infections subaigues et chroniques. Elle paraît aller de pair avec une synthèse accrue d'anticorps. En fait, elle s'observe également dans les états inflammatoires.

- La diminution du taux du complément sérique. Elle est considérée comme témoignant de la fixation du complément sur des complexes antigènes-anticorps.

Cependant, cette diminution peut être due à une réduction de sa formation ou encore à une augmentation de sa destruction, sans qu'il faille y voir nécessairement l'indice d'une fixation spécifique.

Spécifiques:

Liés à la présence d'anticorps circulants actifs contre des antigènes tissulaires, mais il n'est pas exceptionnel de constater des anticorps actifs contre des extraits tissulaires dans des affections qui n'ont pas une origine immunologique.

2 - Des critères Thérapeutiques :

En effet, les corticoïdes ont souvent une action spectaculaire sur certaines maladies où l'on avait pu souligner le rôle d'une auto-immunisation.

Cependant, leur effet anti-inflammatoire peut également jouer un rôle.

3 - Critères Anatomiques :

Ils ont peu de valeur.

Cependant, l'existence d'infiltrats lymphocytaires, diffus ou condensés en follicules lymphoïdes, avec ou non présence de plasmocytes, est l'aspect histologique le plus évocateur d'un processus auto-immunitaire.

Nous étudierons maintenant brièvement les principales maladies considérées comme auto-immunes.

Nous verrons successivement :

- I - Les Maladies du Collagène.
- II - Les Maladies des Glandes Endocrines
- III - Les Maladies du Système Nerveux
- IV - Les Maladies Hématologiques
- V - Les Maladies Rénales
- VI - Les Maladies du Tube Digestif
- VII - Les Maladies de l'Oeil

I - LES MALADIES DU COLLAGENE -

A - Le Lupus Erythémateux Disséminé (22, 65, 73).

Il semble que ce soit une affection immunitaire généralisée, aux manifestations cliniques variées. L'unicité de la maladie est attestée par la mise en évidence du phénomène L.E. La cellule de Hargraves est un polynucléaire neutrophile comportant une inclusion. Cette inclusion est un corps nucléaire phagocyté qui provient d'un leucocyte lésé par un facteur sérique spécifique.

On a isolé du sérum lupique le facteur de Haserick qui est une gamma-globuline 7 S, et qui joue le rôle d'anticorps anti-noyau.

Le sérum lupique contient de nombreux anticorps, et on a mis en évidence un anticorps anti-ADN. On rencontre d'autres anticorps tel un anticorps antihistone.

Dans le lupus érythémateux disséminé il peut donc apparaître une diversité de gamma-globulines-anticorps dont la multiplicité évoque pour BURNET une perturbation des cellules immunologiquement compétentes.

B - Dans la PERIARTERITE Nodulaire, les injections de sérum homologue reproduisent chez l'animal des lésions caractéristiques de la maladie de Küssmaul. Ceci est en faveur de son origine immunitaire.

C - Au cours de la Sclérodermie ont été retrouvées des hémagglutinines et des hémolysines chaudes.

D - Les expériences de GRACE et DAO suggèrent que la dermatomyosite représenterait une réaction allergique à des antigènes tumoraux circulants. En effet, des extraits aqueux d'adénocarcinome provenant d'un sujet ayant une dermatomyosite, provoquent une réaction érythémato-papulaire chez un sujet ayant un cancer du sein et une dermatomyosite (88, 73).

E - La présence du facteur rhumatoïde, dans le sérum des malades atteints de polyarthrite chronique évolutive, évoque l'intervention d'un processus auto-immunologique (20).

Ce facteur rhumatoïde se comporte comme une anti-gamma-globuline. Il a pu être retrouvé par immunofluorescence dans les plasmocytes des membranes synoviales.

F - On pense actuellement que le syndrome de Gougerot-Sjögren peut également être rangé dans les maladies auto-immunes. (73).

En présence de tissu des glandes lacrymales ou salivaires le sérum des malades peut donner une réaction de précipitation (JONES). Il semblerait qu'une substance antigénique quitte l'épithélium de la glande puis passe dans la circulation générale.

II - MALADIES DES GLANDES ENDOCRINES -

A - Les Thyroïdites :

La plus connue des thyroïdites est la thyroïdite de Hashimoto. Une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire la caractérise.

La thyroglobuline normalement est une substance intra-vésiculaire. Si elle a accès à la circulation générale elle se comporterait comme un antigène étranger et entraînerait la formation d'anticorps actifs contre le corps thyroïde.

La cause exacte de l'effraction de la thyroglobuline est inconnue. On pense que la membrane basale de l'épithélium folliculaire perd son rôle.

A noter que l'on trouve des anticorps dans d'autres affections thyroïdiennes (Myxoedème de l'adulte, hyperthyroïdie, goître nodulaire, cancer). On en trouve également chez 3 à 5 % des sujets normaux.

B - Maladie d'Addison par atrophie idiopathique.

Le sérum d'Addisonnien a donné une réaction de fixation du complément en présence d'extraits surrénaux humains (Anderson, Mackay et Burnet).

C - RÖMKE et HELLINGA ont étudié 2015 couples stériles. Ils ont trouvé dans le sérum de 67 maris des anticorps antispermatozoïdes. Pour ces auteurs, la sensibilisation serait due à une obstruction du tractus génital, ce qui entraînerait une irruption de spermatozoïdes dans les tissus interstitiels du canal séminal distendu.

III - MALADIES DU SYSTEME NERVEUX -

A - L'encéphalomyélite, accident de la vaccination antirabique, ressemble de près à l'encéphalomyélite expérimentale. Elle serait consécutive aux injections de moelle épinière de lapin contenant du virus atténué.

Une auto-immunisation, spontanée ou provoquée par l'agression virale, a également été évoquée dans les encéphalomyélites post-infectieuses.

B - Dans la Sclérose en Plaques, l'élévation des gammaglobulines dans le liquide céphalo-rachidien a été avancé comme argument dans l'hypothèse d'une maladie auto-immune (2).

C - La Myasthénie.

Dans le sérum de myasthéniques, on a mis en évidence des anticorps antimuscles. Le thymus est hyperplasié, et de nombreux centres germinatifs s'y développent. Les cellules lymphoïdes de ces centres germinatifs contiennent une gamma-globuline détectable par immuno-fluorescence (WHITE et MARSHALL).

Certains considèrent donc la myasthénie comme une perturbation immunologique primitive du thymus dont les cellules immunologiquement compétentes formeraient des anticorps anti-muscles.

IV - MALADIES HEMATOLOGIQUES.

A - Les Anémies Hémolytiques.

Elles sont le type même d'affection où l'on découvre des auto-anticorps : auto-anticorps agglutinants incomplets mis en évidence par la réaction de Coombs, parfois anticorps froids complets.

In vivo, ces anticorps rendent les hématies plus sensibles à la séquestration et à l'hémolyse extra-vasculaire, dans le système réticulo-endothélial, en particulier la rate.

B - Dans le Purpura thrombopénique idiopathique on a discuté également une pathologie auto-immune (11).

C - A noter qu'il existe dans le sérum de malades atteints de Maladie de Biermer des anticorps anti-facteur intrinsèque (73).

V - MALADIES RENALES .

On sait depuis les expériences historiques de MASUGI que l'on obtient facilement chez l'animal une glomérulonéphrite expérimentale par l'injection d'un immun-sérum hétérologue néphrotoxique

En 1959, HEYMANN et HUNTER, par des injections d'auto-anticorps anti-rein du rat, obtiennent chez le rat au bout de 2 à 8 injections un syndrome néphrotique avec présence d'anticorps anti-rein pendant une durée qui va de 4 semaines avant la survenue de la protéinurie à 8 semaines après celle-ci.

Chez l'homme, les études immunologiques n'ont donné que des résultats parcellaires. On observe une diminution du taux du complément sérique dans certains cas de glomérulonéphrite aiguë et surtout de néphrose lipidique. Ceci est un argument en faveur d'un mécanisme immunologique. (104).

On a mis également en évidence des anticorps anti-rein au cours de néphropathies glomérulaires mais seulement dans 60 % des cas, et de tels anticorps sont retrouvés chez 3 % des sujets normaux.

VI - MALADIES DU TUBE DIGESTIF -

Les travaux de BROBERGER et PERLMANN ont montré l'existence d'anticorps anti-colon chez les malades atteints de rectocolite hémorragique. Seuls les sérums de malades atteints de cette affection donnent une immuno-fluorescence positive en présence d'épithélium colique.

VII - MALADIES DE L'OEIL -

Deux maladies humaines ressemblent de près aux maladies obtenues expérimentalement chez l'animal.

A - L'ophtalmie phaco-anaphylactique.

Elle serait due à une immunisation par les protéines du cristallin exclues de la circulation. Elle fait suite à la libération de substances cristalliniennes à l'intérieur de l'oeil, et peut s'observer après une intervention pour cataracte.

B - L'Ophtalmie Sympathique :

Elle s'observe, 2 à 6 semaines après une plaie perforante de l'oeil ayant atteint le tractus uvéal.

Elle est semblable à la maladie expérimentale obtenue par injection à l'animal de tractus uvéal mélangé à l'adjuvant de Freund.

C H A P I T R E I V

AUTO-IMMUNITE ET PATHOLOGIE HEPATIQUE

Il y a longtemps que l'on a pu présumer que des affections hépatiques d'évolution chronique pouvaient être auto-entretenues par un mécanisme immunologique.

Dès 1907, Noël FIESSENGER applique une technique de fixation du complément utilisant un antigène, préparé à partir de foie humain normal, à l'étude du sérum de 13 malades (10 atteints de cirrhose de Laennec et 3 atteints de cirrhose hypertrophique d'origine alcoolique).

Il observe sur les 13 cas, 10 réactions positives. Il soulève alors l'hypothèse d'un phénomène d'auto-intoxication à l'origine de certaines cirrhoses.

Les techniques de précipitation en milieu gelifié, de fixation du complément, d'hémagglutination passive ont été utilisées pour la recherche d'anticorps antifoie-circulants. Leur existence a été prouvée par le Japonais YOKOUTI, mais leur spécificité n'est pas absolue.

Les recherches d'anticorps antifoie-circulants effectuées dans les maladies hépatiques ont données des résultats positifs.

Dans les hépatites chroniques évolutives tous les auteurs ont observé des résultats positifs dans trois quarts des cas, et dans l'hépatite lupoïde les réactions étaient positives dans tous les cas (GAJDUSEK).

De même dans les cirrhoses biliaires, les réactions étaient également positives.

Dans la cirrhose indienne, PRASAD a trouvé des résultats positifs dans 10 cas sur 11.

Les différentes méthodes donnent donc une proportion importante de résultats positifs dans les hépatites chroniques évolutives, dans certaines hépatites aiguës, dans les cirrhoses, mais seulement lors des poussées inflammatoires.

Des recherches d'anticorps-antifoie ont été faites également chez des sujets normaux. Elles ont toujours été négatives avec la technique d'hémagglutination, et presque toujours avec les techniques de fixation du complément et de précipitation en milieu gélifié.

Mais le point principal est de savoir s'il s'agit de maladies par auto-anticorps, ou de maladies avec auto-anticorps. Pour cela, il faudrait démontrer que les anticorps antifoie-circulants reproduisent expérimentalement les lésions hépatiques d'évolution chronique observées en clinique.

La présence d'anticorps spécifiques dans le sérum de chiens rendus cirrhotiques par administration de tetrachloremethane a été démontrée par des épreuves d'hémagglutination et de fixation du complément (SONAK). Mais les titres en anticorps ont été trouvés identiques dans les 2 groupes chiens cirrhotiques et chiens témoins. L'intoxication du rat par le tétrachlorure de carbone est suivie de l'apparition 3 à 4 jours après, d'un anticorps anti-extraît de foie fixant le complément (WEIR). Les essais d'immunisation du cobaye et du lapin avec du tissu hépatique produisent des foyers inflammatoires péri-portaux et des lésions dégénératives cellulaires. Mais ceci est inconstant et de plus les mêmes lésions ont été obtenues en immunisant d'autres animaux avec d'autres tissus.

Expérimentalement, on peut obtenir à l'aide d'anti-sérum anti-organe une réaction mesenchymateuse intéressant le foie.

VORLAENDER suggère que le mécanisme et l'évolution de certaines lésions chroniques hépatiques peuvent être attribués, non pas seulement au processus immunitaire, mais à l'association de processus immunitaire et d'une infection

Les anticorps-antifoie ne pouvant pas pénétrer dans la cellule vivante n'ont donc pas de cytotoxicité directe. Mais si ces anticorps pénètrent dans des cellules déjà lésées, soit par l'infection, soit par un autre processus (alcool par exemple), ils peuvent altérer certaines structures cellulaires et libérer des facteurs protéolytiques capables d'attaquer d'autres cellules. On peut concevoir ainsi le rôle des anticorps-antifoie dans l'auto-entretien des lésions hépatiques (WIEDERMAN).

Une lésion hépato-cellulaire initiale peut donc détruire les hépatocytes, et libérer des antigènes d'origine hépatocytaire. Ces antigènes induisant les anticorps correspondants : il existe alors des anticorps actifs contre le propre foie du malade.

MACKAY se réfère à la théorie de Burnet des " markers " cellulaires de l'immunité. Ce sont ces markers qui protègent les cellules de l'organisme contre les phénomènes auto-immunitaires. Une agression quelconque contre les cellules hépatiques peut détruire ou masquer ces " markers " protecteurs. Ainsi cette agression peut induire une activation des cellules immunologiquement compétentes, soit directement soit par l'intermédiaire de produits de destruction cellulaire.

Pour POPPER et son école, il y a au cours de toute hépatopathie une activation du mésenchyme avec prolifération de macrophages, de lymphocytes, d'histiocytes et de plasmocytes produisant les anticorps (Immunocytes) non seulement dans le foie mais aussi dans les ganglions régionaux et dans la rate (la splénomégalie des hépatopathies sub-aiguës serait due à cela). Cette activation entraîne donc une formation accrue d'anticorps qui s'unissent à divers antigènes. Des complexes antigènes-anticorps sont formés et ce sont eux qui auraient une action cytotoxique sur la cellule hépatique (Théorie de la Self perpetuation de POPPER) (83).

Expérimentalement, l'injection par voie rétrograde, dans les canaux biliaires du rat, de complexes antigènes-anticorps connus, a entraîné l'apparition secondaire d'une inflammation portale et de lésions de nécrose hépato-cellulaire périportale.

On a retrouvé les complexes injectés dans les macrophages des zones de nécrose et dans le tissu conjonctif

Ainsi, sans que les lésions caractéristiques de la cirrhose n'aient pu être reproduites, il semble démontrer que les complexes antigènes-anticorps ont un effet cytotoxique au niveau des espaces périportaux.

Actuellement, on a fait des études immuno-cytochimiques directes. On a cherché à mettre en évidence des gamma-globulines dans le parenchyme hépatique lui-même. En effet, le foie normal n'est pas porteur de gamma-globulines. Grâce à la technique immuno-chimique, on a en effet montré la présence de gamma-globulines sur les coupes de foie de malades atteints de cirrhose post-nécrotique et de cirrhose biliaire primitive.

On a donc une accumulation locale de cellules contenant des gamma-globulines, et ceci suggère l'existence de processus immunitaire au niveau cellulaire qui peuvent jouer un rôle dans l'extension des lésions.

En Conclusion.

1 - On a pu mettre en évidence des anticorps anti-foie humains dans le sérum de sujets atteints de maladies hépatiques chroniques.

2 - On peut penser que la lyse des cellules hépatiques donne naissance à des anticorps anti-hépatocytes. Ces produits de cytolyse se comportent sur le plan immunologique comme des néo-antigènes entraînant la formation d'anticorps.

3 - La présence d'anticorps circulants dans les affections hépatiques chroniques pourrait témoigner de phénomènes immunologiques à l'échelon cellulaire.

-:-:-:-:-

CRITERES PLAIDANT EN FAVEUR DE L'ORIGINE AUTO- IMMUNITAIRE DE LA CIRRHOSE DU FOIE.

1 - Critère Clinique :

La splénomégalie est fréquente.

2 - Critère biologique :

a) non spécifique :

On retrouve certains signes biologiques dans toutes les maladies auto-immunes.

- L'augmentation de la vitesse de sédimentation nous a paru constante au début.
- La leucocytose avec lymphoplasmocytose médullaire (base pour certains de la maladie auto-immune)
- L'hyper-gamma-globulinémie avec élargissement du pic des gamma-globulines.
- L'anémie de type hémolytique. Il existe chez le cirrhotique des anticorps anti-erythrocytes (METZGER) (70).
- La diminution du taux du complément sérique. VARGUES et ORIO ont observé une diminution moyenne de 14,2 % dans 56 cas de cirrhose. Le mécanisme de cet abaissement n'est pas encore précisé.

En fait le complément sérique peut être diminué pour des causes très diverses (déficit de la fonction hépatique en particulier).

Nous avons étudié le dosage du complément sérique dans 24 cas. Il est diminué de façon appréciable dans 7 cas seulement et il s'agissait toujours de cirrhoses graves, décédées peu de temps après. Il nous semblerait que la technique utilisée ne soit pas assez précise.

Nous avons employé la méthode suivante. Cette technique est basée sur le phénomène de l'hémolyse. Des globules rouges de mouton sensibilisés par un sérum hémolytique constituent le système hémolytique. En ajoutant des quantités croissantes du sérum frais à tester, l'activité complémentaire, en augmentant, provoquera une hémolyse de plus

en plus importante jusqu'à ce qu'elle soit totale. On peut alors, selon le pourcentage d'hémolyse et les quantités de sérum ajoutées, établir une courbe d'hémolyse en forme de S, dont l'équation a été établie par VON KROGH.

Nous utilisons le système hémolytique de la réaction de Bordet Wasserman telle qu'elle est décrite dans les techniques automatiques utilisant l'auto-analyseur TECHNICON.

Chaque sérum à examiner est étudié 3 à 4 heures après le prélèvement. Il est dilué au 1/10 en tampon de Mayer Kraft, puis distribué dans les godets du Sampler comme suit, de manière à obtenir du tube n° 1 au tube n° 10 une activité complémentaire progressivement croissante (réalisée en ajoutant des quantités décroissantes de Mayer Kraft).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sérum à tester dilué au 1/10 (en gouttes)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mayer Kraft (en ml)	1,95	1,90	1,85	1,80	1,75	1,70	1,65	1,60	1,55	1,50

Le mélange sérum à étudier - sérum hémolytique se fait donc automatiquement dans l'auto-analyseur.

Le temps de fixation à 37° est de 12 minutes.

La lecture du pourcentage d'hémolyse est faite graphiquement sur l'enregistreur TECHNICON.

Pour chaque prélèvement, la courbe d'hémolyse est tracée sur un papier millimétré en portant en abscisse le volume de sérum utilisé et en ordonnée les pourcentages d'hémolyse.

Après avoir tracé cette courbe d'hémolyse, on apprécie l'hémolyse 50 % et le point correspondant à la quantité minima de sérum qui permet de l'obtenir. On définit ainsi l'unité 50 % de complément qui représente la dilution de sérum capable d'hémolyser 50 % de globules rouges de mouton sensibilisés.

Le titre du sérum correspondra au nombre d'unités 50 % contenues dans un ml de sérum.

Une telle technique, réalisée sur 100 sérums de personnes exemptes de toute affection pathologique cliniquement décelable, nous a donné les chiffres moyens de 63 unités C' H 50 % (avec une déviation standard de 10 unités C' H 50 % soit 63 ± 10 unités C' H 50 %).

Nous avons renouvelé les taux de complément sérique par la même technique au cours du traitement anti-mitotique pour apprécier l'effet de celui-ci sur le mécanisme immunitaire, mais au lieu d'avoir un relèvement du taux du complément, nous avons enregistré une diminution et cette notion est difficilement explicable.

Nous joignons un tableau de nos principaux résultats de complément sérique dans les cirrhoses traitées par les immuno-suppresseurs. Y est adjoint une étude des iso-anticorps froids, auto-anticorps et test de Coombs.

Comme on le voit, ces résultats ne nous ont rien apporté de significatif.

b) Critères biologiques spécifiques :

C'est le dosage des auto-anticorps anti-foie
Ces anticorps seraient les uns anti-hépatocytes, les autres anti-mésenchymateux et suivant d'autres auteurs à fixation soit nucléaire, soit cytoplasmique. Jusqu'à maintenant, nous n'avons pas pu pratiquer ce dosage.

3 - Critère thérapeutique :

La corticothérapie, utilisée depuis longtemps pour son action anti-inflammatoire et sur le métabolisme glucidique, a peut-être également un pouvoir grâce à l'inhibition de formation de certains anticorps (86).

NOMS	COOMBS DIRECT			ISO-ANTICORPS	AUTO-ANTICORPS	COMPLEMENT SERIQUE C' H 50 % N = 50 à 70 unités d'hémolyse 50 %
	Polyval	anti 2	anti C'	FROIDS	FROIDS	
avant GEY en cours après	négatif négatif		négatif	1/4 1/2	1/2 1/1	58,8 48,8 54,5
avant MOU en cours après	négatif négatif			1/1	douteux	71,4 45,4
avant GOR en cours après	négatif					74
avant MAR en cours après	positif positif	négatif	positif		douteux	non dosable non dosable
avant BES en cours après	négatif	négatif		1/4	1/1	48,8 46,8
avant FER en cours après	négatif négatif	négatif	négatif	1/4	douteux	83,3 76,9 62,5
avant ESC en cours après		négatif négatif	négatif			52,6 66,6
avant BER en cours après		négatif négatif	négatif négatif			40 46,5 74
avant TIB en cours après		négatif	négatif			54 Décédé
avant MOU après	négatif négatif	négatif négatif	négatif négatif	+ (sans spécifi- cité) + (1/8 sans spé- cificité)	Présence (titre 1/2) Présence (titre 1/4)	100 (T = 76,9) 75,7 (T = 53,2)
HEN	négatif	négatif	négatif	1/4	1 4	71,4
BER	négatif	négatif	négatif	1/16		25 (T = 71,5)
MEZ	négatif	négatif	négatif			28,5 (T = 41,6)
CHA	négatif	négatif	négatif	1/4	1/2	42,5 (T = 52,6)
REY	négatif	négatif	négatif	1 8	1 32	55,5 (T = 66,6)
GUE	négatif	négatif	négatif	Présence		71,4
LAC	négatif	négatif	négatif			28,1 (T = 57,1)
FOU	négatif	négatif	négatif	+ titre 1/1 (sans spécificité)	+ titre 1/1 (sans spécificité)	138,8
DES	négatif	négatif	négatif			33,1 (T = 50)
OLL	négatif			présence titre 1/4	négatif	50 (T = 50)
GAG	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	67,5 (T = 65,7)
DAB	négatif			1/2 (4°) 1/8 (15°)	1/2 (4°) 1/8 (15°)	83,3
HOM	négatif					80
BOU	négatif					33,9

RESULTATS DE LA REACTION DE COOMBS, DES TAUX d'ISO-ANTICORPS
ET AUTO-ANTICORPS FROIDS, DU TAUX DE COMPLEMENT SERIQUE CHEZ
24 MALADES CIRRHOTIQUES

C H A P I T R E V

LE TRAITEMENT DES MALADIES AUTO-IMMUNES

LES IMMUNO-SUPPRESSEURS

Les substances qui ont une activité immuno-suppressive sont nombreuses. Beaucoup de ces corps ont une toxicité médullaire importante. Récemment introduit, le sérum anti-lymphocyte suscite par contre un grand espoir aussi bien par son efficacité que par son absence apparente de toxicité.

Nous étudierons une classification des substances immuno-suppressive employées, classification chimique mais aussi classification selon le moment de leur action.

Nous verrons ensuite le mode d'action de ces produits puis leur toxicité et leur danger.

I - CLASSIFICATION DES SUBSTANCES A ACTIVITE IMMUNO-SUPPRESSIVE -

A - Classification Chimique (9)

1°) Les Corticostéroïdes - Ce ne sont pas de bons immuno-dépresseurs, cependant à forte dose, ils freinent la synthèse des anticorps. Ils agissent sur les petits lymphocytes, et sont lympholytiques. Il semble également qu'ils freinent la phagocytose des antigènes par les macrophages. Bien

que l'on ne connaisse pas exactement le mécanisme de leur effet immuno-dépresseur, ils se sont montrés utiles dans le traitement d'un certain nombre de maladies auto-immunes.

2°) Les Substances capables de dénaturer les acides nucléiques.

a) Les agents alkylants :

Ils ont été les premiers connus et les premiers utilisés.

- Les moutardes à l'azote.

- Méthyl-bis-chloréthylamine (Caryolysine). Elle est employée seulement en perfusion intra-veineuse à la dose de 0,1 mg par kilo de poids et par jour.

Ce produit est souvent mal toléré, particulièrement au point de vue digestif; on note également des accidents veineux et surtout des risques hématologiques.

- La cyclophosphamide (Endoxan). Ce produit est surtout employé en perfusion veineuse à la dose de 1 à 3 mg par kilo et par jour. Il est également actif par voie intramusculaire. Sur le plan hématologique, la Cyclophosphamide est mieux tolérée que la Caryolysine.

- Le Chlorambucil (Chloraminophène). Il s'emploie à la dose de 0,3 mg par kg de poids et par jour. Il a une action préférentielle sur les lymphocytes, ce qui en fait théoriquement une drogue de choix. On note peu d'incidents digestifs et peu de risques d'aplasie. La chute leucocytaire ne commence pas avant le 2ème ou le 3ème mois.

- Les produits avec un groupement éthylène-Imine

- Le Triéthylène Melamine (T.E.M.). Ce produit est employé à la dose de 0,05 à 0,1 mg par kilo de poids per os. Il a une très mauvaise tolérance générale et hématologique.

- Le Sulfure de Triazinidinyl phosphine (Thiote-pa). Il est surtout employé en perfusions intra-veineuses à la dose de 5 à 10 mg par jour jusqu'à 50 à 150 mg par cure. Il a une grande toxicité souvent retardée mais une grande tolérance générale.

- Les Oxybutanes.

- Misulban employé per os à la dose de 0,1 mg par kilo de poids.

- Myleran.

b) Les substances extraites de micro-organismes.

- L'Actinomycine D. Cette drogue est un puissant immuno-dépresseur mais sa grande toxicité limite son emploi.
- La Rufochromomycine. C'est un antibiotique extrait de cultures de Streptomyces rufochromogenus mancy.
- La Rubidomycine (Cérubidine). C'est un antibiotique extrait de cultures de Streptomyces Coerubeo-rubidus.

c) Les Methylhydrazines.

- Natulan, employé per os à la dose de 0,3 mg par kilo de poids. Sa tolérance est assez bonne.

3°) Les Antimétabolites.

On peut les classer comme suit :

a) Les Antipurines.

- La 6 mercaptopurine (Purinethol). Elle s'administre à la dose de 2,5 mg par kilo de poids et par jour per os. Ce produit est bien toléré.
- L'Azathioprine (Immuran). S'utilise à la dose de 3 à 4 mg par kilo et par jour. C'est un puissant agent thérapeutique, mais il a une grande toxicité hépatique.

b) Les Antipyrimidines.

Ils sont peu utilisés en clinique. Citons :

- Le 5 Fluoro-Uracile .
- Le 5 Bromo-déo-xyuridine.

c) Les antagonistes de l'acide folique.

- L'Amethoptérine (Methotrexate). Il s'emploie à la dose de 0,2 mg par kilo de poids et par jour. Les voies d'administration sont multiples (buccale , intra-musculaire , intra-veineuse).

d) Antagonistes des Amino-Acides.

- L'Azaserine qui est un antagoniste de la Glutamine.

4°) Les Substances diverses d'origine végétale.

a) La Vincaleucoblastine, extraite de la pervenche (Velbé), utilisée en perfusions intra-veineuses à la dose de 0,2 à 0,3 mg par kilo de poids, une fois par semaine.

b) La Vincaleucocristine (Oncovin).

Ce produit est utilisé en perfusions intra-veineuses à la dose de 0,01 mg par kilo de poids et par semaine. Il est toxique au point de vue neurologique et hématologique.

b) Le Thiocolciran, employé en intra-veineux ou en intra-musculaire à la dose de 5 à 10 mg par jour.

B - On peut également classer les Immuno-dépresseurs selon le moment de leur action.

Les Immuno-Dépresseurs sont tous actifs à des degrés variables sur les réponses primaires. Ils sont peu ou pas actifs sur les réponses secondaires. En effet, seuls les sérums anti-lymphocytes sont capables de réduire de façon significative une réponse secondaire.

Donc, le plus souvent l'immuno-dépresseur n'est pas actif s'il est administré plusieurs jours après l'antigène, alors que la sécrétion d'anticorps est déjà commencée.

On divise les immuno-dépresseurs en trois catégories selon le moment de leur action. (5).

- 1ère classe . - Immuno-Suppresseurs actifs s'ils sont administrés avant la stimulation antigénique.

- 2ème classe . - Immuno-Suppresseurs actifs s'ils sont administrés après la stimulation antigénique. Ce sont les stades de prolifération et de différenciation des cellules immuno-compétentes qui sont le plus sensibles aux médicaments de cette classe.

- 3ème classe . - La Cyclophosphamide. Elle représente une catégorie spéciale car elle reste active plusieurs jours après l'immunisation et se montre également efficace si elle est administrée quelques jours avant l'immunisation. Donc elle agit quelque soit sa date d'administration, avant ou après le stimulus antigénique.

Dans la classe I, on trouve :

- Rayons X
- Moutarde 1 Phenylalanine

Dans la classe 2 :

- 6 Mercaptopurine
- Azathioprine
- Amethoptérine
- 5 Fluoro-uracile
- Vincalécoblastine
- Actinomycine D

Dans la classe 3 :

- Cyclophosphamide

En cas d'affection auto-immune, on utilisera les substances des classes II et III.

Actuellement, une nouvelle voie est ouverte : Le Sérum anti-lymphocytaire qui a pris une place dominante en tant qu'agent immuno-dépresseur. (41).

Le lymphocyte est l'élément central de tout le dispositif immunitaire de l'individu. Le but du sérum anti-lymphocytaire est de le neutraliser. On prépare ce sérum en administrant à un animal d'espèce différente des lymphocytes obtenus du sang du thymus, de la rate, ou encore des ganglions lymphatiques. Afin d'obtenir des sérums puissants, il est nécessaire de multiplier les injections, et d'utiliser des adjuvants. Il se pose un problème : c'est le fait que les suspensions de lymphocytes obtenues par exemple du sang sont contaminées par d'autres éléments (hématies, polynucléaires, plaquettes). Cela entraîne des réactions immunologiques propres.

" Donc la purification des lymphocytes ou l'absorption
" des anticorps indésirables pose des problèmes qui ne se-
" ront résolus que lorsqu'on pourra obtenir à l'état pur l'an-
" tigène pariétal lymphocytaire " (HALPERN).

L'activité anti-lymphocytaire est localisée dans la fraction gamma-globulinémique. Le sérum anti-lymphocytaire a un effet remarquable sur les lymphocytes circulants : une seule injection suffit pour faire diminuer les lymphocytes du sang (4 000 à 6 000 par mm³) au 1/10 de leur taux normal. Pour maintenir le taux des lymphocytes à ce niveau, il faut renouveler les injections de gamma-globuline-anti-lymphocytaire. Le sérum anti-lymphocytaire étant très spécifique, les polynucléaires ne sont pas atteints, leur taux reste normal, donc l'administration d'antibiotiques n'est pas utile.

La production d'anticorps est très diminuée. Cette baisse porte à la fois sur la réponse primaire et secondaire ; le sérum anti-lymphocytaire a une action sur l'immunité cellulaire et encore plus sur l'immunité humorale.

En conclusion, c'est un immuno-dépresseur majeur par élimination des lymphocytes. Son administration peut être continue. Mais, par suite de ses conditions de fabrication, nous n'avons pu l'expérimenter.

II - MECANISME D'ACTION DE CES SUBSTANCES.

Les Antimétabolites et les Alkylants sont des corps chimiques qui, interférant, avec les voies normales de formation des immuno-globulines, empêchent leur synthèse.

En fait, le mécanisme intime d'action de ces substances est très mal connu.

Ces substances peuvent agir :

- soit en détruisant le reticulum endothélial
- soit en perturbant les processus immunologiques.

Les travaux de BUKANTZ ont montré que les moutardes azotées provoquent une cytolysse dont l'effet immuno-dépresseur semble s'adresser aux réponses primaires.

C'est à SCHWARTZ que l'on doit les études faites sur les anti-métabolites et en particulier sur la 6 mercaptopurine. Cette substance a une action spécifique sur la réponse primaire par un phénomène compétitif au moment de la synthèse des globulines-anticorps. Elle a un effet partiel sur les réponses anamnétiques, mais pas d'action sur le taux des anticorps circulants. En 1962, LAPLANE a montré que la 6 mercaptopurine agissait à la phase d'induction et non de production des anticorps.

FRIEDMANN, au cours d'une étude sur les encéphalomyélites allergiques a reconnu au Methotrexate le pouvoir de bloquer la réponse primaire, et d'empêcher le développement de l'hyper-sensibilité de la peau de la même façon que les rayons X.

On pense actuellement que l'azathioprine (Immuran), dérivé de la 6 Mercaptopurine agit en libérant localement, seulement au niveau cellulaire la 6 Mercaptopurine. Ainsi, l'effet dépresseur de ce produit sur les réactions immunologiques n'est pas parallèle à son activité sur la moelle osseuse et l'on peut avoir une bonne action immuno-suppressive sans action sur le taux des leucocytes. Malheureusement, ce produit est très toxique pour la cellule hépatique et c'est pour cela que nous ne l'avons pas employé.

Le mode d'action des sérums anti-lymphocytes n'est pas connu. On pense qu'il s'agit d'une cyto-toxicité entraînant la mort de certains lymphocytes et une altération des fonctions immunologiques des lymphocytes restants.

III - INCIDENTS ET ACCIDENTS DES TRAITEMENTS IMMUNO - DEPRESSEURS.

Ils sont variables selon le produit utilisé. Nous verrons successivement :

- Les intolérances digestives
- Les troubles hématologiques
- Les accidents de surinfection
- Les lésions hépatiques.

A - Les intolérances sont le plus souvent d'ordre digestif. Elles sont en général assez facilement combattues.

Parmi les agents alkylants, le plus mal toléré sur le plan digestif est la Méchlorethamine.

Pour les antifoliques, la tolérance est bonne.

Par contre, la 6 mercaptopurine et l'Azathioprine donnent souvent des troubles digestifs (anorexie, nausées, brûlures gastriques).

La Cyclophosphamide est bien supportée mais elle peut entraîner une alopécie totale transitoire.

B - Les Troubles Hématologiques sont le risque majeur . Ils sont surtout à redouter avec la Méchlorethamine et l'Azathioprine. Ils sont exceptionnels avec le Chlorambucil. De toutes façons, une surveillance clinique et biologique, régulière, est indispensable comportant des examens hématologiques répétés. Le traitement doit être interrompu en cas de

cytopénie grave : globules rouges inférieures à 3.000.000 - polynucléaires inférieurs à 1.500 - plaquettes inférieures à 100.000.

C - Des Accidents de Surinfection sont possibles.

Ce sont surtout des infections à virus (zona en particulier). Ces accidents s'observent surtout avec la 6 mercaptopurine et l'Azathioprine. L'association systématique d'antibiotiques semble prévenir considérablement les accidents de surinfection bactérienne.

D - Les Lésions Hépatiques sont fréquentes et en particulier l'Azathioprine a une grande hépato-toxicité.

En pratique, quel produit employer ?

En théorie, J.L. AMIEL et M. MERY pensent que " les substances interférant dans la synthèse de " l'A.D.N. ont leur activité immuno-suppressive maximale " quand elles sont données avant le stimulus anti-génique " alors que les alcoylants et les méthyl-hydrazines dépri - " ment les réactions immunitaires après le stimulus antigénique " (3).

Dans notre cas, ce sont donc ces dernières qu'il importerait d'adopter.

En pratique, nous avons utilisé un immuno-suppresseur

- bien toléré au point de vue digestif, car l'on sait les troubles digestifs fréquents que présente spontanément le sujet cirrhotique.
- bien toléré au point de vue sanguin : en effet les sujets atteints de cirrhose présentent souvent une anémie.
- peu toxique pour la cellule hépatique.
- facile à prendre car souvent nous sommes obligés de poursuivre notre thérapeutique en ambulatoire.

Nous avons successivement employé :

- la Cyclophosphamide à la dose de 200 mg par jour
- la 6 Mercaptopurine à la dose de 3 à 5 g suivant les résultats de l'hémogramme mais son administration est délicate après plusieurs mois.

- Actuellement, nous préférons le Chloraminophène à la dose de 2 comprimés par jour. Ce produit présente divers avantages :
 - il est bien toléré au point de vue digestif
 - il donne très peu d'accidents hématologiques
 - enfin, employé per os, il est mieux accepté par les malades.

Nous joignons un tableau résumé des principaux immunosuppresseurs.

NOM CHIMIQUE	SPECIALITES	PRESENTATION	DOSES ET VOIES D'ADMINISTRATION	TOLERANCE	MODE D'ACTION	CLASSE
Cyclophosphamide	Endoxan Asta Lab. Lucien	amp. 100 et 200 mg comp. 50 mg	I. M. ou I. V. 100 à 300 mg/j ou 400 mg 2 à 3 fois/semaine per os.	Faible toxicité Bonne tolérance.	cytotoxicité	3
Ac. chloro-éthylamino-phényl-butyrique	Chloraminophène Lab. Techni-Pharma.	Comp. 2 mg.	per os 2 à 4 mg/jour	Bonne tolérance.	Cytotoxicité Action préférentielle sur les lymphocytes.	
Méthyl-bis chlor-éthylamine	Caryolysine, Lab. Delagrangé.	amp. 10 mg	I. V. en perfusion, 0,1 mg par kg et par jour.	Assez bonne tolérance sauf digestive, risque hémato.	cytotoxicité	
Bis-chloro-éthylamino-D Mannitol.	Dégranol, Lab. Bouillet	amp. 50 mg.	I. V. en perfusion	Bonne tolérance.	cytotoxicité	
Triéthylène mélamine	Tétramine T. E. M.	comp. 2,5 mg	Per os	Très mauvaise tolérance générale et hémologique.	cytotoxicité	
Dichloro-éthylamino-phényl-alanine	Melphalan Lab. Wellcome	amp. 100 mg comp. 2 et 5 mg	I. V. per os	Toxicité hémato mauvaise tolérance digestive	cytotoxicité	
Sulfure de Triazindinyl Phosphine.	Thiotepa Lab. Specia	amp. 10 mg.	I. M. ou I. V. 10 mg/jour jusqu'à 100 à 150 mg.	Grande toxicité souvent retardée. Bonne tolérance générale.	cytotoxicité	

AGENTS ALCOYLANTS

NOM CHIMIQUE	SPECIALITES	PRESENTATION	DOSES ET VOIES D'ADMINISTRATION	TOLERANCE	MODE D'ACTION	CLASSE
Acide Amino-4 méthyl 10-folique	Méthotrexate Lab. Spécia	comp. 2,5 mg amp. 5 mg	per os - I.M. I.V.	Grande toxicité hématologique	Inhibe la déhydrofolate réductase.	
6-Mercaptopurine	Purinéthol Lab. Wellcome	comp. 50 mg	per os 50 mg/jour ou 1 jour sur 2	Faible toxicité	Antipurine	2
Actinomycine D	Lyovac Cosmogen Lab. Merck-Scharp-Dohme	flacon 0,5 mg	I.V.	Grande toxicité hématologique et générale.	Inhibe l'action de l'A.R.N. messager	2
Ch. de méthyle-hydrazinométhyle N-isopropyl-benzamine	Natulan Lab. Roche	capsule 50 mg	Per os 50 à 150 mg.	Assez bonne	Dénaturation des acides nucléiques	
Leurocristine ou Vincristine.	Oncovin Lab. Eli Lilly	amp. 5 mg et 1 mg	I.V. en perfusion	Toxicité neurologique et hématologique.		
5-Fluorouracile	Fluoro-uracile Lab. Roche	amp. 250 mg	I.V. perfusion	Intolérance digestive (diarrhée)	antiprimidique	2
Rufomomycine	5278 RP Lab. Spécia	amp. 0,1 mg	I.V. en perfusion	Grande	Dénature les acides nucléiques	
Rubidomycine	Céribidine Lab. Spécia	Flacon 10 mg	I.M. ou I.V.	Grande. Risque de complications cardiaques.	Dénature les acides nucléiques.	
N-désacétylthiocolchicine	Thiocolchiran Lab. Roussel	Flacons 10 mg	I.M. ou I.V. 5 à 10 mg par jour.	Bonne tolérance	Poison du fuseau	
Vincalcoblastine	Velbé Lab. Eli Lilly	Flacons 10 mg	I.V. 10 mg par semaine	Bonne tolérance générale	Poison du fuseau	2
Azathioprine	Immunan Lab. Wellcome	comp. 50 mg	per os 3 à 4 mg par kg et par jour	Grande toxicité hépatique	Libère au niveau cellulaire la 6-mercaptopurine	2

AGENTS ANTIMETABOLITES

C H A P I T R E V I

TRAITEMENT ANTI-MITOTIQUE ET CIRRHOSE.

LES IMMUNO-SUPPRESSEURS EN PATHOLOGIE HEPATIQUE

Etude Bibliographique.

L'action thérapeutique des immuno-suppresseurs a été utilisée dans un certain nombre de cas d'affections hépatiques.

Donnons-en un bref aperçu.

- PAGE et Collaborateurs ont traité par la 6 Mercaptopurine 4 cas d'hépatite chronique évolutive avec succès. Ils ont surtout observé une diminution des signes inflammatoires. La thérapeutique a été bien supportée. Cependant, la leucopénie accroît la sensibilité aux infections et ces auteurs signalent chez un de leur malade une mononucléose sévère (79).

- MAC KAY et Collaborateurs ont traité trois cas de malades atteints d'hépatite chronique, soit avec la 6 Mercaptopurine, soit avec l'Azathioprine (61).

- ARTER et Collaborateurs ont également employé la 6 Mercaptopurine ou l'Azathioprine dans le traitement des hépatites chroniques. Les résultats obtenus ne sont pas très

bons. Ces auteurs pensent que ce sont les hépatites à cellules plasmocytaires qui seraient les plus justiciables de ce traitement (6).

D'autre part, l'effet de ce traitement est surtout clinique, entraînant un mieux être du patient mais n'influence guère les lésions histologiques.

- GOGGEL rapporte un cas de cirrhose et cinq cas d'hépatite chronique traités par la 6 Mercaptopurine et un dérivé de la Methyl hydrazine. Les résultats obtenus sont encourageants. Il y a une amélioration des résultats biologiques. Au point de vue cytologique, il remarque une amélioration des lésions inflammatoires, surtout dans les cas où la maladie restait stationnaire et non influencée par la corticothérapie (35 bis).

- MICHAEL W. BRANDISS a employé la Thioguanine dans les hépatites chroniques. Cet auteur a obtenu de bons résultats (18).

- S.K. MAC LUVANIE a étudié l'action toxique de la 6 Mercaptopurine sur le tissu hépatique. Il a constaté chez plusieurs leucémiques traités de façon prolongée, l'apparition de signes biologiques d'insuffisance hépatique (60).

En 1967, LAMOTTE et Collaborateurs rapportent aux entretiens de Bichat huit cas de cirrhose éthylique traités par les immuno-suppresseurs, Chlorambucil et Azathioprine (56).

Le traitement est entrepris lorsque la cirrhose est équilibrée et en l'absence d'infection. Sont étudiés le dosage des transaminases, les réactions de floculation, l'électrophorèse, l'immuno-électrophorèse, le dosage du complément sérique, l'appréciation des anticorps circulants (Séro-diagnostic de Widal, anticorps anti-hématies, anti-corps anti-A.D.N., cellules L.E.). La réaction de Waaler-Rose, l'appréciation des anticorps cutanés, l'intra-dermo réaction à 10 μ de tuberculine.

Ils utilisent 5 mg d'Azathioprine par kilogramme de poids et par jour.

La surveillance biologique est stricte : numération formule sanguine 2 fois par semaine. Si les globules blancs chutent au-dessous de 5.000 par mm³ on passe à une demi-dose de traitement. Si les globules blancs chutent au-dessous de 3.000 par mm³, on arrête le traitement. Ces auteurs ont constaté un décès et deux hypoplasies sanguines régressives 8 jours après arrêt du traitement. Les autres cas

ont bien été équilibrés ; il y a en particulier une amélioration intéressante des signes électro-phorétiques.

Les Japonais MASAYUKI, ODA, SEIICHI FURATA exposent au Congrès d'hépatologie de Tokyo, en 1966, un essai de traitement d'hépatite chronique et de cirrhose par la 6 Mercaptopurine. Ils ont traité 11 hépatites chroniques - 8 hépatites sériques - 7 cirrhoses en évolution par la 6 Mercaptopurine à la dose de 20 à 30 mg par jour. Ces auteurs ont obtenu 11 rémissions complètes - 2 rémissions temporaires et 6 absences de résultats dans les cas d'hépatites. Dans les cas de cirrhoses, ils ont eu 4 rémissions et 3 absences de résultats. A noter qu'au cours de ces traitements qui ont été poursuivis de 1 à 8 mois il n'y a pas eu d'accident (67)

- Dans le service, en 1966, 21 cirrhotiques ont été traités par les anti-métabolites : soit la Cyclophosphamide (10 cas), soit la 6 Mercaptopurine (8 cas), soit la Mannomutine (1 cas), soit la Cyclophosphamide puis reprise par la 6 Mercaptopurine (2 cas). Les doses étaient de 200 mg par jour pour la Cyclophosphamide en I.V. jusqu'à la dose de 4 à 6 gr. puis la Cyclophosphamide était donnée 2 fois par semaine. Pour le Purinéthol la dose était de 100 à 150 mg par jour suivant le poids pendant 6 semaines à 2 mois.

Ces 21 cas de cirrhose traités par les immuno-suppresseurs ont été comparés à 22 cas de cirrhose traités classiquement (94).

La tolérance de ces produits est bonne. A noter deux leucopénies.

Un bilan biologique a été réalisé chaque semaine comprenant électrophorèse, taux de prothrombine, cholestérol, transaminases, numération formule sanguine, vitesse de sédimentation.

Les résultats ont été très encourageants. En effet :

1 - Dans les 22 cas de cirrhose soumis au traitement classique on relève :

- 5 décès
- 2 cas avec chute de la vitesse de sédimentation
- 4 cas avec amélioration du protidogramme
- 11 cas sans changement ou aggravation.

RESUME DES DIFFERENTES PUBLICATIONS

Auteurs et Référence	Nombre de cas traités	Médicament et posologie	Clinique	Résultat - Evolution	Toxicité
GOODMAN Ann. int. Med. Sept. 1963	5	6 Thioguanine 20/80 mg/j.	Hépatites chroniques de la femme très jeune.	Favorable : chute des SGPT	Dépression médullaire
PAGE Am. J. Med. Fev. 1964	7	6 MP 100-150 mg	1. ♀ 11 ans. Hépatite active traitement ant. par CS : fracture spontanée. 6 MP pdt. 7 mois. Arrêt puis reprise à la rechute biologique de la maladie.	Amélioration des globulines BSP, bilirubine, thymol. Nécessité de poursuivre le Traitement. Bien portante.	Accroissement de l'ictère au début traitement.
			2. ♀ 7 ans. Hépatite chronique cirrhotique à gros nodules.	Amélioration SGPT, BSP, thymol. Interruption du Tt par mononucléose grave.	Accroissement de l'ictère par Tt + mononucléose sévère.
			3. ♀ 11 ans, Hépatite prolongée, non cirrhotique. Tt CS pdt 1 an, rechute trois mois après arrêt.	Amélioration SGPT, BSP, thymol, Tt 1 an; rechute après l'arrêt.	Infections.
			4. ♀ 12 ans, Hépatite active + parotidite + hypothyroïdie	Amélioration SGPT, BSP, globulines.	
			3 cas de cirrhoses post-nécrotiques.	Aucun effet.	1 décès par insuffisance hépatique
Mac KAY Lancet Avril 1964	15	6 MP 150 mg	1. ♀ 50 ans. Ictère, gros foie; "rosettes", sans cell. L. E. ; Infiltrats lymphoïdes du foie. Tt de courte durée	Amélioration après accoutumance transitoire de l'ictère. Bien portante.	Accroissement de l'ictère. Leucopénie 180/mm ³
		6 MP 50 mg	2. ♀ 42 ans. Hépatite chronique active + gastrite + anémie pernicieuse. Thyroïdite.	Amélioration très nette BSP. Bien portante.	0
		6 MP 50 mg	3. ♀ 60 ans. Hépatite lupoi- de ; cirrhose améliorée par CS mais rechute à leur arrêt. Association 6 MP (50 mg à CS)	Amélioration SGPT, BSP.	Ictère sous traitement ; tr. digestifs ; leucopénie à 400 mm ³ , régressiv doses moindres.
		Imuran 300. puis 150, puis 200 + Prednisolone, 75 mg.	4. ♀ 16 ans. Ictère de 4 ans hépatosplénomégalie ; "rosettes", cirrhose en PBF sous CS : augmentation des SGPT.	Amélioration SGPT, BSP.	Tr. digestifs ; accoutumance de l'ictère Neutropénie à 2000/mm ³
		6 MP (50 - 150) Imuran (100-200)	5. ♀ 15 ans. Ictère ; splénomégalie cellules LE. Sous CS : augmentation SGPT	Rechute après 6 MP ; favorable avec imuran. Baisse des SGPT.	Tr. digestifs ; accoutumance de l'ictère.
		6 MP(50-150) Imuran(100-200)	10 cas d'HCA.	8 échecs 2 améliorations temporaires.	Tr. digestifs, diarrhée, ictère.

Auteurs Référence	Nombre de cas traités	Médicament et posologie	Clinique	Résultat - Evolution	Toxicité
GAGEL J. Med. 1965	6	6 MP 100 et 150 mg	1. ♂ 66 ans. Cirrhose évolutive. Traitement antérieur par CS (60 mg) 6 MP pendant 15 jours.	Echec : accentuation de l'ictère. SGPT : aggravation biologique D C D.	Décès par coma hépatique et hémorragies.
		Méthylhydrazine 50 mg.	2. ♂ 43 ans. Hépatite active sans cirrhose, pas de CS, méthylhydrazine pendant 52 jours.	Amélioration : SGPT, bilirubine, protéines, histologie. Va bien.	0
		méthylhydrazine 250 mg 6 MP 100 à 150 mg.	3. ♂ 49 ans. BES pulmonaire et hépatique persistance des signes sous Tt CS 20 mg pendant 2 mois + ACTH	Amélioration des transaminases et histologie. Va bien	Discrète accentuation de l'ictère. Leucopénie.
		6 MP 100 à 150 mg/j.	4. ♂ 37 ans. Hépatite chronique pas de CS. 6MP pendant 3 mois encore sous traitement.	Amélioration lente des transaminases et de l'histologie. Va bien.	Leucopénie.
		Méthylhydrazine 125-250 mg.	5. ♀ 70 ans. Hépatite chronique + cirrhose. 1ère amélioration sous CS (1 mois) méthylhydrazine pendant 1 mois.	Amélioration : SGPT, bilirubine, histologie.	Arrêt du traitement tr. digestifs leucopénie 700 - thrombopénie 14.000.
		6 MP 100 et 150 mg	6. ♀ 51 ans. Hépatite chronique + cirrhose, pas de CS. poussée aiguë ictère et transaminasémie - 2 cures de 6 MP de 15 jours.	Amélioration de tous les signes. Bilirubine, SGPT, histologie.	Leucopénie 2.000
CHENEN J. Int. Med. 1966	1	6 MP 200 - 100 mg	♀ 21 ans. Ictère. Hépatosplénomégalie. Cellules L.E. = Traitement cortisonique, rechute à chaque arrêt.	Amélioration persistante des signes biologiques (SGPT, bilirubine) et histologiques. Grossesse en évolution asymptomatique.	Nausées, vomissements diarrhée, régressifs.

D'après HECHT Y. et CHEVREL B.

in : Aspects immunitaires des Hépatites chroniques Indications thérapeutiques. Concours Médical (5795-5802, 1967)

2 - Dans les 21 cas de cirrhose soumis au traitement immuno-suppresseur on relève :

- 7 décès
- 6 cas avec chute de la vitesse de sédimentation +
3 chez lesquels on note une reprise évolutive à l'arrêt du traitement
- 10 cas avec amélioration du protidogramme
- 3 cas sans changement ou aggravation.

Donc l'amélioration porte essentiellement sur le protidogramme. La vitesse de sédimentation chute de façon significative. La Cyclophosphamide donne moins de phénomènes de "rebound". Le Purinéthol est plus facile d'administration ; sa tolérance hématologique est meilleure mais le "rebound" est plus fréquent.

Récemment, J. LAURENT et Collaborateurs rapportent les cas de 16 malades présentant des hépatites cirrhogènes traités par le Chloraminophène et l'Azathiopine.

La durée du traitement varie de 22 à 120 jours. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les traitements les plus longs.

Ces auteurs remarquent que les résultats sont d'autant plus appréciables que la cirrhose est traitée plus tôt ; les cirrhoses décompensées sont à peu près insensibles au traitement (56 bis).

Nous joignons un tableau résumé des différentes publications d'hépatites chroniques parues dans la Littérature et traitées par les immuno-suppresseurs.

NOTRE EXPERIENCE ACTUELLE DANS LE TRAITEMENT DES CIRRHOSSES PAR LES ANTI-METABOLITES.

C'est la suite de cette expérimentation commencée depuis plus de trois ans que nous allons maintenant exposer. Les résultats globaux des deux expérimentations seront donnés à la fin de ce travail.

I - TECHNIQUE ET TRAITEMENT :

Cette technique est actuellement bien codifiée. Nous employons le Chlorambucil à la dose de 2 comprimés à 2 mg par jour. Nous associons la corticothérapie à la dose de 30 mg de delta cortisone par jour.

A cette thérapeutique, nous ajoutons bien entendu les vitamines B, les extraits de foie classiques et pour prévenir les accidents infectieux un antibiotique général, le plus souvent l'Extencilline à la dose de 1.200.000 μ toutes les trois semaines.

Afin d'obtenir une désinfection de la flore intestinale et d'éviter les septicémies, en particulier à colibacilles, dont nous avons vu la gravité et la relative fréquence, nous ajoutons un antibiotique intestinal, la Néomycine ou la Colimycine à la dose de 4 comprimés par jour.

Nous employons également un anabolisant trophique, par exemple le Durabolin, pour favoriser la régénération médullaire.

Dans les formes avec ascite et oedèmes, nous utilisons les diurétiques.

Enfin, en cas d'anémie, nous avons bien sûr recours aux transfusions.

Depuis le Congrès de Tokyo, nous avons traité 49 malades atteints de cirrhose éthylique du foie par les anti-mitotiques. Nous avons pris ces malades dans le tout venant des sujets hospitalisés, ne triant pas volontairement les cas les moins atteints. Nous avons traité :

- 17 cas par la Cyclophosphamide
- 2 cas par la 6 Mercaptopurine
- 26 cas par le Chloraminophène

- 2 cas par la 6 Mercaptopurine puis reprise par la Cyclophosphamide.
- 1 cas par la Cyclophosphamide, puis reprise par le Chloraminophène.
- 1 cas par le Dégranol.

Au cours du traitement par la 6 Mercaptopurine, 2 ou 3 ictères sont apparus avec élévation transitoire des transaminases. Ils ont rétrocedé à l'arrêt du traitement. Cependant nous avons abandonné cette médication pour cette raison.

Chez deux cirrhotiques graves, l'emploi de la Cyclophosphamide a favorisé l'apparition rapide d'un état de cachexie avec évolution vers la mort. Nous avons également observé un cas semblable avec le Chloraminophène. Cependant, cette cachexie était probablement plus la conséquence de l'état hépatique initial que du traitement.

Avec le Chlorambucil, nous avons observé un seul accident infectieux grave: Un abcès volumineux du mollet après une plaie minime du pied. Cet abcès a évolué vers l'arthrite aiguë du genou et a nécessité l'amputation.

Au cours de ces traitements, nous avons enregistré un seul accident leucopénique, lequel a régressé très rapidement à l'arrêt de la thérapeutique.

Avec le Chlorambucil, sur 26 malades traités, nous n'avons pas eu d'accidents leucopéniques. Le produit a été bien toléré au point de vue digestif par tous les malades.

En résumé, il y a donc peu d'accidents à condition de prendre les précautions thérapeutiques énumérées et de suivre, chaque semaine, la numération formule sanguine des malades.

Pour la surveillance de nos malades, nous avons pratiqué chaque semaine si possible, ou au moins tous les 15 jours, les examens suivants :

- cholestérol - protides - rapport Sérines/Globulines -
- taux de Prothrombine - numération formule sanguine,
- vitesse de sédimentation - électrophorèse.

Nous avons volontairement éliminé les tests d'insuffisance hépatique, en particulier test à la B.S.P. pour ne surveiller que les signes inflammatoires. En effet, le but de notre thérapeutique n'est pas de régénérer la cellule hépatique, mais de diminuer l'inflammation génératrice de sclérose permettant ainsi secondairement au parenchyme hépatique de proliférer et de rétablir ses fonctions normales.

Nous voyons au cours du traitement, dans les cas que nous qualifions de bons, que :

- 1°) La vitesse de sédimentation s'abaisse.
- 2°) La Sérinémie augmente, ainsi que la protidémie.
- 3°) Les gamma-globulines diminuent.
- 4°) Parallèlement, le taux de prothrombine et du cholestérol s'élève.

Cliniquement, le premier signe d'amélioration est la reprise de l'appétit et l'augmentation de poids du malade (souvent au début on a une chute du poids secondaire à la fonte des oedèmes).

Aux 49 malades traités par les immuno-suppresseurs, nous avons comparé 45 malades traités dans le service les années précédentes par le traitement classique (corticoïdes, anabolisants, vitamines).

La dose de produits immuno-suppresseurs employées sont les suivantes :

- Pour la Cyclophosphamide, 200 mg par jour en I.V. pendant 4 à 6 semaines jusqu'à une dose totale de 6gr puis une injection, 2 à 3 fois par semaine, jusqu'à une dose de 12 à 15 grammes.
- Pour la 6 Mercaptopurine, 100 à 150 mg par jour suivant le poids pour une durée de 6 semaines à 2 mois.
- Actuellement, nous employons le Chloraminophène à la dose de 2 comprimés à 2 mg par jour pendant 3 à 4 mois puis 1 comprimé par jour pendant encore 2 mois au moins.

Voici nos résultats :

- Sur les 49 malades traités par les anti-mitotiques, nous relevons 14 décès. Chez ces 14 sujets décédés, on note néanmoins 6 fois une amélioration des perturbations électrophorétiques avec amélioration du syndrome inflammatoire, 10 fois une chute importante de la vitesse de sédimentation.

Chez les 35 autres malades, nous constatons :

- 20 fois une amélioration biologique du taux de Protides, du cholestérol et du taux de prothrombine.
- 4 fois ces améliorations débutantes sont moins nettes (le traitement anti-mitotique n'a pas été poursuivi suffisamment longtemps).
- Dans 25 cas, la vitesse de sédimentation élevée au départ, est revenue à la normale.

Si nous groupons ces résultats et que nous les incorporions dans les améliorations biologiques constatées chez les sujets morts de coma hépatique mais biologiquement améliorés, nous obtenons les résultats suivants :

- La vitesse de sédimentation a chuté dans 50 % des cas.
- Il y a eu une amélioration du protidogramme dans 53 % des cas (voir premier tableau).

Comment expliquer le fait des sujets décédés avec une amélioration biologique ? Nous nous sommes sentis autorisés à utiliser le traitement anti-mitotique dans les cirrhoses graves où le parenchyme hépatique est pratiquement entièrement détruit. Un traitement à simple visée anti-inflammatoire ne peut restaurer le parenchyme, donc seules les cirrhoses possédant une certaine potentialité régénératrice peuvent bénéficier de ce traitement.

Si nous comparons avec les 45 sujets atteints de cirrhose éthylique, soumis au traitement classique, nous notons 21 décès, tous sans aucune amélioration biologique.

- 4 malades peu atteints biologiquement au départ et qui n'ont pas été améliorés.
- La vitesse de sédimentation a diminué dans six cas, sur les 14 malades où elle était élevée au départ.

On a noté une amélioration biologique valable des protides du cholestérol et du taux de prothrombine dans 4 cas seulement. (Les cas où il y a eu chute de la vitesse de sédimentation).

- Enfin nous avons constaté un état biologique stationnaire dans 15 cas. Ce qui donne statistiquement : une chute de la vitesse de sédimentation dans 26 % des cas - une amélioration du protidogramme dans 9 % des cas et pas de modification ou une aggravation dans 33 % des cas.

Si l'on compare maintenant les résultats suivant l'anti-mitotique employé : nous avons principalement utilisé deux anti-mitotiques :

la cyclophosphamide et le
le chloraminophène.

Nous avons traité 17 malades par l'Endoxan et 26 par le Chloraminophène. On note avec l'Endoxan 7 décès, soit 40 %, 7 améliorations (soit 40 %), 3 stabilisations ou aggravations (soit 20 %). Avec le Chloraminophène, on note 6 décès (soit 25 %), 13 améliorations (soit 50 %) - 5 stabilisations (25 %) + 2 malades ayant arrêté le traitement trop précocement et chez lesquels on ne peut pas se faire d'opinion.

Au total, si nous groupons nos deux expérimentations, nous avons traité 70 malades atteints de cirrhose du foie par les antimitotiques.

Nous avons utilisé :

- La Cyclophosphamide chez 28 malades
- Le Chloraminophène chez 26 malades
- Le Purinéthol chez 10 malades
- Le Purinéthol puis la Cyclophosphamide chez 3 malades
- La Cyclophosphamide puis le Chloraminophène chez 2 malades
- Le Dégranol chez 1 malade.

Chez ces 70 malades, nous avons constaté 21 décès. En fait, le nombre des décès est certainement plus important car cette expérimentation est commencée maintenant depuis plus de 3 ans et si beaucoup de malades ont été suivis, pour d'autres cela a été impossible soit que nous les ayons perdus de vue, soit que même leur médecin traitant n'ait pas pu donner de leurs nouvelles.

Cependant, dans 34 cas, soit 48 %, la vitesse de sédimentation est revenue à la normale, alors qu'elle était très élevée avant le traitement.

34 fois, soit dans 48 % des cas, nous constatons une amélioration biologique des protides, du cholestérol et du taux de prothrombine très valable.

Dans 11 cas, soit 15,5 %, il n'y a pas eu de changement .

Si nous comparons avec les 67 sujets cirrhotiques soumis au traitement classique, nous notons 26 décès tous sans amélioration biologique.

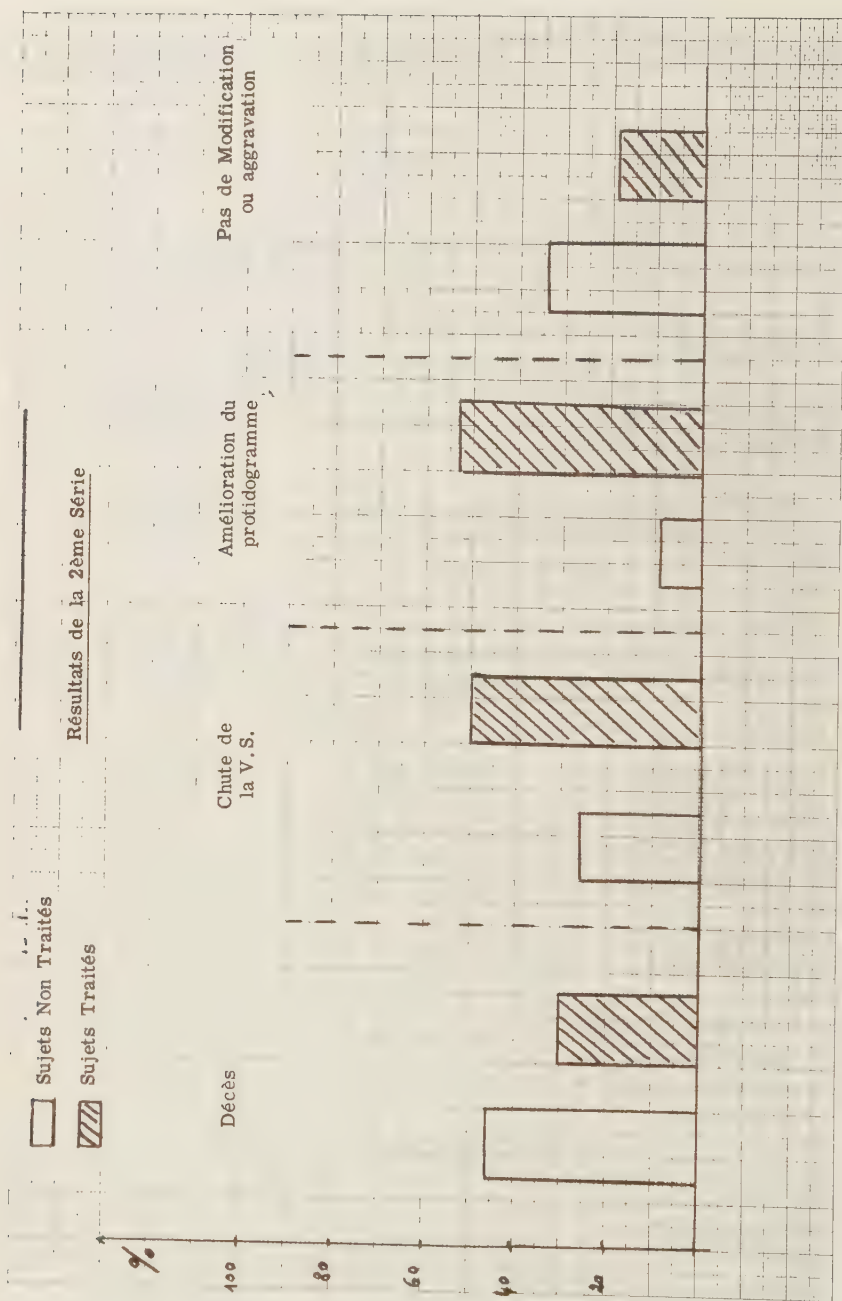
La vitesse de sédimentation a chuté 8 fois seulement, c'est-à-dire dans 11 % des cas. On note une amélioration biologique du protidogramme également dans 11 % des cas seulement.

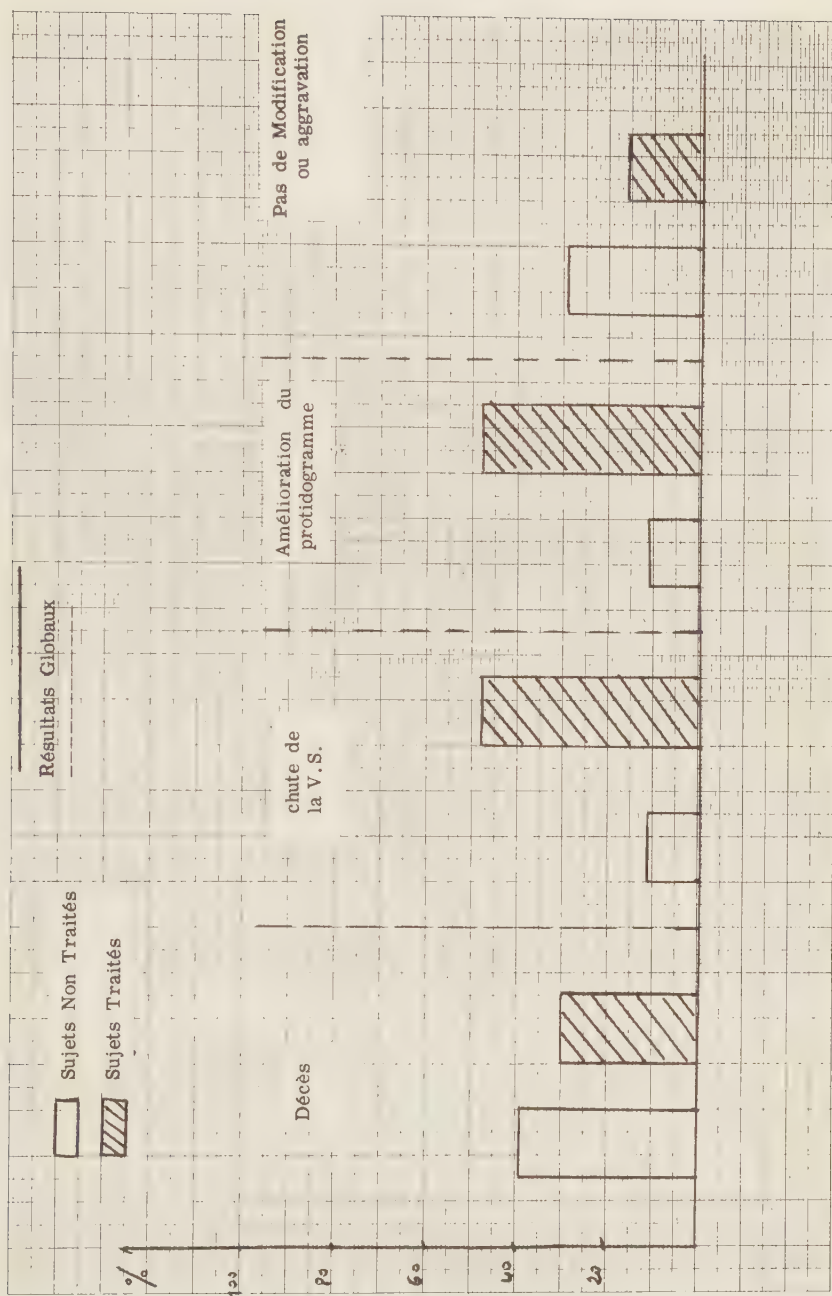
Nombre de cas	Traitement classique 45	Traitement par anti-mitotiques 49
Sujets décédés	21 soit 46 %	14 soit 30 %
Chute de la vitesse de sédimentation	6 soit 26 %	25 soit 50 %
Amélioration du Protidogramme	4 soit 9 %	26 soit 53 %
Pas de modification ou aggravation	15 soit 33 %	8 soit 19 %

Résultats de la deuxième expérimentation

Nombre de cas	Traitement classique 67	Traitement par anti-mitotiques 70
Sujets décédés	26 soit 39 %	21 soit 30 %
Chute de la vitesse de sédimentation	8 soit 11 %	34 soit 48 %
Amélioration du Protidogramme	8 soit 11 %	34 soit 48 %
Pas de changement ou aggravation	26 soit 39 %	11 soit 15,5 %

Résultats globaux





Les résultats sont encourageants. Le traitement correctement surveillé ne paraît pas dangereux et, à condition de traiter des cirrhoses dès la première ou la deuxième poussée de décompensation, à condition que le malade reprenne des habitudes de tempérance, les résultats sont plus encourageants qu'avec le traitement classique.

C'est avec le Chlorambucil que nous avons eu les meilleurs résultats : ce produit est en effet facile à prendre ; il est bien toléré au point de vue digestif et surtout au point de vue hématologique. Un point reste certain, c'est que quel que soit l'anti-mitotique employé, il doit l'être longtemps. Après 6 semaines à 2 mois de traitement d'attaque on diminue les doses pour éviter les accidents leucopéniques mais la thérapeutique devra être poursuivie 6 à 9 mois.

Plusieurs malades traités ont repris, toute thérapeutique supprimée, une activité et une vie normale. Nous suivons quelques malades depuis plus de 3 ans ; chez l'un d'eux, nous avons vu progressivement disparaître les signes oedémateux alors que biologiquement le taux des gammaglobulines s'abaissait et la sérinémie augmentait. Vers le troisième mois d'évolution, le taux de prothrombine est revenu à la normale ainsi que le cholestérol. Actuellement, le protidogramme est tout à fait normal. A noter que l'hypo-sérinémie est le dernier signe à s'amender complètement. Actuellement, chez ce malade, tout signe d'insuffisance hépatique a disparu ; l'épreuve de clearance de la B.S.P. est normale.

Ce sujet a supprimé ses habitudes éthyliques. Nous avons pratiqué chez lui une laparoscopie qui a montré un foie légèrement gros et de couleur modifiée mais ne présentant pas à sa surface de granulations.

Chez deux autres malades, suivis depuis trois ans également, nous avons pratiqué des laparoscopies de contrôle qui ont montré des foies augmentés de volume avec quelques granulations peu importantes.

Les résultats obtenus chez nos malades sont groupés dans un tableau récapitulatif. Il ne nous a pas été possible, en effet, de donner dans ce travail pour chaque malade un tableau détaillé de l'évolution biologique de sa cirrhose : nous nous contenterons de le faire pour les cas les plus spectaculaires. Y sera adjoint un tableau synthétique des signes cliniques présentés par le malade avant traitement et

en fin de traitement. Nous y joindrons une courbe schématique illustrant les résultats globaux obtenus (y compris les observations déjà présentées au Congrès de Tokyo) et leur comparaison avec les sujets traités par la méthode classique (traitement identique moins les anti-mitotiques).

Nous joignons également un tableau de quelques malades qui ont subi un traitement anti-mitotique pendant cinq mois ou plus et que nous continuons à contrôler régulièrement. Actuellement, après une évolution de plus de deux ans et demi leur état est stationnaire ou très amélioré. Certains semblent même guéris cliniquement et biologiquement.

Nous trouverons enfin, à titre d'exemple, exposés sous forme de tableaux et de courbes, les résultats biologiques de neuf de nos malades.

Ces résultats sont brièvement commentés sous chaque tableau.

MALADES	TRAITEMENT	DUREE DU TRAITEMENT	V. S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T. P.	S/G.	SERUM ALBUMINE	PROTIDES	EVOLUTION
NAP ...	Cyclo.	3 semaines	74 ↗ 81	5700 ↗ 13000	3,25 ↗ 3,7	2,3 ↘ 2	85 ↘ 80	1,22 ↗ 1,3		66 → 66 g	Décédé
MES /..	Cyclo.	6 semaines	32 ↘ 25	4900 ↘ 650	3,35 ↘ 1,6	1,24 ↗ 1,70	57 ↘ 29	0,47 ↗ 0,62		60 ↗ 73 g	Décédé
COMP ...	Cyclo + purin	6 semaines	6 ↘ 4	2900 ↗ 3700	3,3 ↘ 3,15	1,84 ↗ 2,50	48 ↗ 80	0,75 ↘ 0,61		62 ↘ 55 g	Décédé
BOUR ...	Cyclo.	3 semaines	95 ↘ 15	12000 ↘ 4700	2,75 ↗ 3,35	2,3 ↗ 2,6	48 ↗ 61	0,56 ↗ 1	36 ↗ 51	72 ↘ 62 g	Décédé. Coma hépatique
MOUR ...	Cyclo.	6 semaines	110 ↘ 45	7100 ↘ 4200	2,7 ↗ 3,1	1,4 ↘ 1,14	97 ↘ 76	0,65 ↗ 1,3	38,6 ↗ 60	56 ↗ 60 g	Décédé. Ca-chexie.
CHA ...	Cyclo.	6 semaines	41 ↘ 12	4200	3	1,66	46	0,88 ↗ 1,3	46,9 ↗ 54	64 ↗ 76 g	Décédé. Coma hépatique.
TOUR...	Purin	2 semaines	62 ↘ 5	8000 ↘ 7100	3,35 ↗ 3,6	1,28	28 ↗ 37	0,67	43,5 ↗ 52	74	Décédé. Coma hépatique.
DES ...	Cyclo.	1 semaine	13	9400 ↘ 7100	2,65 ↗ 3,1	1,36	61	0,65	39,6	82	Décédé. Coma hépatique.
JAV...	Purin.	6 semaines	11 ↗ 75	10200 ↗ 15200	3,65 ↗ 3,8	1,72	49	0,65 ↗ 0,75	39,2 ↗ 45	52 ↗ 84 g	Décédé. Coma hépatique.
GOR...	Cyclo.	1 semaine	41 ↘ 40	6000 ↗ 10800	3,95 ↗ 4,1	1,3 ↘ 1,14	56 ↘ 40	0,88 ↘ 0,76	46 ↘ 42,8	64 ↗ 65 g	Décédé. Coma hépatique.
NEG...	Cyclo.	6 semaines	23 ↘ 12	4600 ↘ 3600	2,8 ↗ 3,3		29 ↘ 22	0,57 ↗ 0,6	35,9	66	Décédé. Coma hépatique.
PAIL...	Chlora	3 semaines	80	9700 ↗ 11200	5 ↘ 3,8	2,08	75	0,75	44	70	Décédé. Coma hépatique.
DA SIL.	Chlora.	6 semaines	47 ↘ 7	6300 ↗ 8800	4,55 ↗ 5	1,44 ↗ 1,76	71 ↗ 98	0,61 ↗ 1,16	38,4 ↗ 58,1	68 ↗ 72 g	Décédé. Coma hépatique.

MALADIES	TRAITEMENT	DUREE DU TRAITEMENT	V.S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T.P.	S/G.	SERUM ALBUMINE	PROTIDES	EVOLUTION
MAR...	Chlora.	3 semaines	103 ↘ 33	10800 ↗ 15600	2,25 ↗ 3,7	1,58 ↘ 0,9	85 → 85	0,68 ↗ 0,81	37,1	68 ↗ 69 g	Décédé. Coma hépatique.
KAN...	Cyclo.	6 semaines	50	5500 ↗ 8500	3,7 ↘ 3,3	2 ↘ 1,7	32 ↗ 50	1	30 ↗ 48,6	58 g	Décédé. Coma hépatique
FRU...	Chlora.	2 semaines	63 ↗ 76	3500 ↗ 4100	3,25 ↗ 4,25	1,44 ↗ 1,86	60 ↗ 90	0,75	43 ↗ 44,6	65 ↗ 80 g	Décédé. Coma hépatique.
MOR...	Chlora.	1 semaine	73	12700 ↗ 13300	3,3 ↗ 3,45	2,5	78	0,59	43,5 ↗ 47,2	68 ↗ 75 g	Décédé. Coma hépatique.
CORT...	Chlora.	6 semaines	22 ↘ 2	9300 ↘ 8700	3,45 ↗ 4,75	2,06 ↗ 2,68	41 → 41	0,76 ↘ 0,71	36,8	75	Décédé. Coma hépatique.
BRE...	Purin	6 semaines	33	4400	3,5	2	35	0,6			Décédé. Coma hépatique.
LHOS...	Cyclo.	3 semaines.	9 ↘ 3	4200 ↗ 6700	3,45 ↗ 4,05	2 ↘ 1,66	21 ↘ 20	0,65 ↗ 0,75		66 ↗ 70 g	Décédé. Coma hépatique.
RED...	Cyclo.	6 semaines	32 ↗ 70	9200 ↘ 7400	4,1 ↗ 4,45	1,7 ↘ 1,16	83 ↘ 70	0,65 ↗ 1			0
LAMB...	Purin.	6 semaines	62 ↗ 82	4700 ↗ 6000	3,2 ↗ 3,75	1,42 ↗ 1,92	69 → 69	0,54 ↗ 1,05	36 ↗ 50,7	68 ↗ 71 g	0
LAC...	Cyclo. Purin	6 semaines	38 ↗ 58	8300 ↘ 4900	4,6 ↘ 3,35	1,5 ↗ 1,7	92 ↘ 69	0,8 ↗ 1,3		73 ↗ 76 g	0
GIR...	Cyclo.	6 semaines	8 ↗ 20	9700 ↗ 10200	3,55 ↗ 4,45	1,78 ↗ 2,14	66 ↗ 72	0,48 ↗ 0,91	32,9 ↗ 58,3	70 ↗ 73 g	+
GIR...	Cyclo.	2 semaines	17 ↗ 50	9300 ↘ 2300	3,95 ↘ 3,25	1,78 ↗ 2,14	66 ↗ 92	0,49 ↗ 0,91	32,9 ↗ 50,2	70 ↗ 74 g	+
GULL...	Chlora.	2 semaines	65 → 65	8900 ↗ 10000	3,3 ↗ 3,8		22 ↗ 80	0,86 ↗ 1,02		56 ↗ 87 g	++

MALADES	TRAITEMENT	DUREE DU TRAITEMENT	V. S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T. P.	S/G.	SERUM ALBUMINE	PROTIDES	EVOLUTION
DAR...	Purin.	2 semaines	43 ↗ 52	5000 ↗ 8400	3,2 ↗ 3,65	1,3 ↗ 1,40	28	0,8 ↘ 0,77	44 ↘ 43,5	64 ↗ 85 g	+
MARC...	Cyclo.	6 semaines	13 ↗ 43	4500 ↘ 3000	3,85 ↘ 3	0,90	85 → 85	1 ↘ 0,74	49,6 ↘ 41,8	58 ↘ 54 g	0
FRAL...	Chlora	6 semaines	45	8700 ↗ 11000	4,4 ↘ 3,4	2,4 ↘ 1,4	26 ↗ 28	0,64 ↗ 1,06	39,2 ↘ 37,4	74 ↘ 64 g	0
VIG...	Cyclo.	6 semaines	129 ↗ 132	15800 ↘ 9400	4,25 ↘ 3,8		62 ↗ 66	0,65	38,8	70	0
BRU...	Chlora	6 semaines	32 ↗ 53	10600 ↗ 17800	3,5 ↗ 4,15	2,5 ↘ 2,22	90 ↘ 73	1 ↘ 0,78	50 ↘ 40,2	88 ↘ 76 g	0
DES...	Chlora.	6 semaines	10 ↗ 42	6800 ↘ 5900	4,4 ↘ 4,2	1,62 ↗ 1,72	80 ↘ 67	0,66 ↗ 0,75	40,8 ↗ 45,8	65 ↗ 77	0
HENNE.	Chlora	6 semaines	15 ↗ 16	16100 ↘ 6800	4,6 ↘ 4,4	2,25 ↗ 2,55	62 ↗ 73	1,03	46,7 ↗ 50,7		+
DAB...	Chlora	6 semaines	10 ↗ 38	4600 ↗ 10100	3,5 ↗ 4,1	1,54 ↗ 2,96	71	0,96 ↗ 1,25	48	62 ↗ 79 g	+
SOUB...	Cyclo.	6 semaines	64 ↘ 10	5900 ↗ 8300	4,1 ↗ 4,4	3,02 ↗ 3,5	80 ↘ 75	1 ↗ 1,19			++
FILL...	Puri.	16 semaines	30 ↘ 3	19700 ↘ 4800	3 ↗ 3,05	2,68 ↘ 2,5	21 ↗ 28	0,59 ↗ 1,03	37,6 ↗ 40,6	70 ↗ 71	+
DUC...	Cyclo.	3 semaines	67 ↘ 18	5600 ↗ 6700	1,9 ↗ 4,35	1,32 ↗ 1,5	90 ↘ 84	0,62 ↗ 1,5	39,5 ↗ 60	87 ↘ 75	++
CAR...	Purin.	3 semaines	153 ↘ 5	2700 ↗ 3000	2,05 ↗ 3,25	2,4 ↗ 2,5	52 ↗ 55	0,52 ↗ 0,8	34 ↗ 43,4	67 ↗ 69	++
CAMP...	Cyclo.	6 semaines	61 ↘ 34	6800 ↘ 3900	3,15 ↗ 3,2	1,47 ↗ 1,7	83 ↗ 95	0,53 ↗ 1,16	35 ↗ 45,4	63 → 63	++

MALADES	TRAITEMENT	DUREE DU TRAITEMENT	V. S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T. P.	S/G.	SERUM ALBUMINE	PROTIDES	EVOLUTION
ALB...	Purin.	3 semaines	5 ↘ 3	6500 ↗ 8800	3,85 → 3,85			0,89 ↘ 0,6	47 39	66 ↗ 74	++
ROB...	Cyclo.	6 semaines	35 ↘ 11	3700 ↘ 2400	3,15 ↗ 3,45	1,32 ↗ 1,7	70 ↗ 82	1,03 ↗ 1,91	53 38		0
MOU...	Cyclo.	6 semaines	75 ↘ 18	8000 ↘ 5800	3,1 ↗ 3,3	1,20 ↗ 1,96	40 ↗ 64	0,67 ↗ 1,6		60 ↗ 73	+
BLAN..	Cyclo.	3 semaines	19 ↘ 9	5300 ↗ 5500	3,6 ↘ 3,5	1,5 ↘ 1,48	21 ↘ 18	0,6 ↗ 0,71		69 ↗ 72	+
RAP...	Purin.	3 semaines	40 ↘ 10	8500 ↗ 12700	2,6 ↗ 3,5	1,6 ↗ 2,14	30 ↗ 40	0,6 ↗ 0,78		82 → 82	+
AUD...	Cyclo.	3 semaines	85 ↘ 45	8800 ↘ 6400	3,3 ↗ 3,6	1,54	43	0,70 ↘ 0,63		78 ↗ 80	+
GEY...	Cyclo. + Chlora.	11 semaines	20 ↘ 16	13200 ↘ 4600	4,05 ↘ 3,85	1,68 ↘ 1,44	40 ↗ 66	0,73 ↗ 0,94	42,4 47,2	64 ↗ 66	++
VED...	Cyclo.	8 semaines	19 ↘ 10	6000 ↘ 5100	3 ↗ 3,85	2,26 ↘ 1,96	52 ↗ 64	0,75 → 0,75	44,4 42,6	70 ↘ 65	++
BOL...	Purin	6 semaines	23 ↘ 6	4600 ↘ 3300	4,65 ↘ 4,05	1,84 ↗ 1,9	55 ↘ 49	0,81 ↗ 1,12	45 51,9	80 ↘ 70	+
CACH...	Chlora.	6 semaines	40 ↘ 19	8700 ↗ 10200	4,95 ↘ 3,95	2,62	35 ↗ 97	1,08 ↗ 1,61	51,5 61,2	75 ↘ 68	+
CHAS...	Cyclo + Chlora.	6 semaines	11 ↘ 10	9000 ↘ 7300	3,4 ↗ 4,45		48 ↗ 89	0,91		46	0
GIM...	Chlora.	3 semaines	95 ↘ 25	6000 ↗ 10000	3 ↗ 4,3		29 ↗ 85	0,75 ↗ 0,91	40 48	75 ↘ 64	+
BES...	Cyclo.	6 semaines	86 ↘ 17	4400 → 4400	3,45 ↗ 3,9	2,4 ↘ 2,2	52	0,87 ↘ 0,71	45 50,5	70 ↗ 77	++

MALADES	TRAITEMENT	DUREE DU TRAITEMENT	V.S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T.P.	S/G.	SERUM ALBUMINE	PROTIDES	EVOLUTION
ESCL...	Cyclo.	6 semaines	80 ↘ 70	13100 ↘ 7900	4,4 ↘ 3,95	0,78 ↗ 1,5	28 ↗ 69	0,43 ↗ 0,67		76	+
SAN...	Chlora	6 semaines	55 ↘ 18	5000 ↗ 10700	3,5 ↗ 4,35	1,84	71 ↗ 87	0,57 ↗ 1,05	39,8 ↗ 51,4	58 ↗ 70	++
CHAU...	Purin. + Cyclo.	9 semaines	80 ↘ 22	7200 ↘ 6100	5,65 ↘ 4,2	1,92 ↗ 2,40	18 ↗ 85	0,75 ↗ 1,59	43,2 ↗ 57,9	70 ↗ 83	++
FER...	Cyclo.	6 semaines	74 ↘ 27	6600 ↘ 5000	3,37 ↗ 3,75	2,44 → 2,44	62 → 62	0,7 ↗ 1,1	41,8 ↗ 54	92 ↘ 72	++
BERT...	Cyclo.	6 semaines	15 ↘ 10	5200 ↗ 11000	2,8 → 2,8	2,76 ↘ 2,44	34 ↗ 47	0,93 ↘ 0,66	48,8 ↘ 39,8	60 → 60	0
AUD...	Dégranol	3 semaines	44 ↘ 43	8200 ↘ 8000	3,45 ↗ 3,55	2,1 ↗ 2,2	45 ↘ 43	0,47 ↗ 0,81	31,4 ↗ 45	75 ↘ 67	0
GUY...	Cyclé.	3 semaines	43 ↘ 24	10200 ↘ 3600	4,35 ↘ 3,55	2,1 ↗ 2,2	50 ↗ 55	0,46 ↗ 0,77	31,7 ↗ 42	76 ↘ 64	0
BUN...	Chlora.	6 semaines	27 ↘ 25	9000 ↘ 7100	4,5 → 4,5	2,42	28 ↗ 62	0,9 ↘ 0,86	46,9 ↗ 47,1	76 ↘ 69	+
TEYS...	Chlora.	2 semaines	44 ↘ 13	10400	4,5 ↘ 4,4	1,92	82	0,77		76 ↗ 80	0
CHAM...	Chlora.	3 semaines	37 ↘ 25	7000 ↗ 11100	4,35 ↗ 4,7	2,45 ↘ 1,9	92 ↘ 69	0,67 ↗ 1,13	47,3	79 ↘ 62	0
BERT...	Chlora.	6 semaines	108 ↘ 83	10000 ↗ 10200	3,3 ↗ 4,1	1,7 ↗ 2,55	13 ↗ 56	0,83 ↘ 0,78		79 ↘ 73	++
BARB..	Chlora	6 semaines	35 ↘ 3	12300 ↘ 11000	4,2 ↗ 4,4	1,55 ↗ 1,85	62 ↗ 85	1,16 ↗ 1,91	54 ↗ 65,5	65 ↗ 70	++
SCHO...	Chlora.	6 semaines	5 ↘ 3	9000 ↘ 5400	3,55 ↗ 4,4	1,44 ↗ 1,9	98 ↘ 73	0,76 ↗ 0,85	43 ↗ 46,7	60 ↗ 65	+

MALADES	TRAITEMENT	DUREE DU TRAITEMENT	V.S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T.P.	S/G.	SERUM ALBUMINE	PROTIDES	EVOLUTION
MOUL...	Chlora.	6 semaines	72 ↘ 31	7400 ↘ 6800	3,7 ↗ 4,4	2,56 ↗ 2,7	67 ↗ 77	0,6 ↗ 0,81	44,7	80	+
BRU...	Chlora.	6 semaines	120 ↘ 50	10400 ↗ 16500	3,2 ↗ 4,3	1,38	78	0,45		88	+
CHAS...	Chlora.	6 semaines	40 ↘ 38	3000 ↗ 5200	3,3 ↗ 3,7	1,4 ↗ 1,66	84 ↘ 80	0,54 ↗ 0,73	35,8 ↗ 42	74 ↗ 80	++
SUCH...	Chlora.	6 semaines	15 ↘ 7	10000 ↘ 8200	3,45 ↗ 4,55	1,66 ↗ 2	91 ↗ 100		46,9 ↗ 52,2	76 ↘ 75	++
GILL...	Chlora.	6 semaines	30 ↘ 22	7200 ↗ 8900	4,05 ↗ 4,1	2,08 ↗ 2,1	43 ↗ 50	0,67 ↗ 0,98	39,9 ↗ 49,8	92 ↘ 69	+++

V.S. : Vitesse de Sédimentation

T.P. : Taux de Prothrombine

S/G. : Rapport Sérine/Globuline

S.A. : Sérum Albumine

Cyclo : Cyclophosphamide

Purin. : Purinéthol

Chlora. : Chloraminophène

Dégra. : Dégranol

Hématies : 3,25 = 3 250 000

2,75 = 2 750 000

RESULTATS BIOLOGIQUES AVANT ET APRES TRAITEMENT ANTI-MITOTIQUE DE NOS 70 MALADES TRAITES

MALADES	V.S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T. P.	S. G.	PROTIDES	EVOLUTION
DUR...	25	12900	2 ↗ 2,5	1,7	25	0,92	60	Décédé
GIM...	86	7300	3,5	2,3	50	0,97		Décédé
MOR...	1	9900	4,1 ↗ 4,3	1,5	50 → 50	0,8 ↗ 0,9	55	Décédé
MICH...	27	13500	3,35 ↗ 3,5	2,52	57 ↘ 45	0,82		Décédé
TOUR...	16	13000	4 → 4	1,8	64 ↗ 70	0,87		Décédé
LEO...	17 ↘ 12	7700 ↗ 8000	3,25 ↘ 3,05	1,48 ↘ 1,2	65	0,79 ↘ 0,75	60 ↗ 70	Décédé
ROU...	26 ↗ 30	10200	4,15 ↘ 4,1	1,72	25 ↗ 30	0,69	61	Décédé
SIGN...	17 ↗ 20	19300 ↘ 19000	4,1 ↗ 4,3	2,48	76 ↘ 70	1 → 1	64	Décédé
ARF...	20 ↘ 17	10900 ↗ 14100	3,8 ↗ 4,85	1,4	16 ↗ 20	0,29 ↗ 0,5	80 ↘ 75	Décédé
VER...	35 ↘ 30	10600 ↘ 10500	2,5 ↗ 3	1,3	23			Décédé
LAN...	8 ↗ 20	8300	4,55 ↘ 4	1,2	27	0,56	58 → 58	Décédé

MALADES	V.S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T. P.	S/G.	PROTIDES	EVOLUTION
LEG...	70 ↘ 50	11200 ↗ 13000	2, 9 ↗ 3	1, 42	25 ↗ 30	1, 4 → 1, 4	64	Décédé
CHAP...	92 ↘ 83	10200 ↗ 15200	3, 2 → 3, 2	1, 3	26 ↗ 28	0, 59 ↗ 0, 66	70 ↘ 60	Décédé
BRION...	17 ↗ 20	6700 ↘ 6500	2, 45 ↗ 3, 4	1, 16 ↗ 1, 2	35 ↗ 38	0, 37 ↗ 0, 5	51	Décédé
BAS...	20 ↘ 7	12000 ↗ 15100	3, 85 ↘ 3, 45	1, 30 ↗ 1, 5	25 ↘ 22	0, 93 ↘ 0, 79	56 ↗ 70	Décédé
BUV...	26 ↗ 36	5700 ↗ 11500	4, 4 ↘ 3, 3	1, 72 ↗ 1, 8	86 ↘ 72	0, 77	64 ↘ 60	Décédé Hématémèse
GRA...	70	7200	3, 25 ↘ 3, 2	2, 14 ↘ 2	62 ↗ 70	0, 72 → 0, 72		Décédé. Coma hépatique
SERV...	15 ↗ 37	19400 ↗ 19800	4, 1 ↗ 4, 4	1, 44 → 1, 44	70 ↗ 80		65 ↗ 70	Décédé
AYA...	24	18200 ↗ 21100	4 M → 4	1, 40 → 1, 4	70 → 70	0, 90 ↘ 0, 73		Décédé
CHAM...	23	14100	4, 7 ↘ 4, 5	1, 34 ↗ 1, 5	91 ↘ 90		70 → 70	Décédé. Coma hépatique
GOY...	24	22100	3, 8 ↗ 4	0, 75 ↘ 0, 7	62 ↗ 70	0, 78 ↘ 0, 75	62 ↘ 60	Décédé. Hé- matémèse.
BERN...	27 ↘ 8	9100 ↗ 15200	3, 6 ↗ 4, 4	1, 95 ↘ 1, 85	26 ↗ 62		63 ↗ 77	Décédé. Hémor- ragie digesti.

MALADES	V.S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T. P.	S/G	PROTIDES	EVOLUTION
CHAB...	7	9500	3,3 → 3,3	1,8 ↘ 1,7	38 ↗ 50	0,9 ↗ 1	71 → 71	Décédé. Coma hépatique.
MISS...	15 ↗ 17	7100 ↘ 6300	4,2 ↘ 3,85	1,45 ↗ 1,7	68 ↘ 50		69 ↗ 70	Décédé. Coma hépatique.
CACH...	20 → 20	7700 → 7700	3,25 ↗ 3,4	1,5 → 1,5	18 ↗ 30	0,90 ↘ 0,85	65 → 65	Décédé. Coma hépatique.
RAY...	14 ↗ 20	6900 ↗ 7000	3,85 ↘ 3,8	2,3 ↘ 2,2	45 → 45		76 ↘ 74	Décédé. Coma hépatique.
DUR...	40 ↗ 70	9000 ↗ 11900	2,45 ↗ 4	1,86 ↘ 1,7	32 ↗ 64	1 ↗ 1,4	56 ↘ 50	Aggravation
BONH...	32 ↗ 40	4200 ↗ 10700	2,35 ↗ 3,8	1,5 ↘ 1,4	41 ↘ 35	0,95 ↘ 0,8	65 ↗ 70	Aggravation
PAG...	41 ↗ 75	4500 ↗ 7000	3,3 ↘ 3,15	1,52 ↘ 1,4	48 ↗ 50	0,75 ↗ 0,85	70 → 70	Aggravation
BALL...	30 ↗ 35	9400 ↘ 7600	2,25 ↗ 3,8	1,6 ↗ 1,8	43 ↗ 69	0,82 ↗ 1	62 ↘ 60	Etat identique
TRIN/..	3 ↗ 5	7200 ↘ 6500	3,8 ↗ 4	1,8 ↗ 1,9	52 ↘ 26	0,91 ↗ 1,07		Aggravation
CHEV...	9 ↘ 6	14400 ↗ 15500	3,95 ↗ 4,3		26 ↗ 30	0,82 ↗ 1,6	56 ↗ 60	Aggravation
DUB...	1 ↗ 3	9500 ↗ 10000	5,1 ↘ 4,8	1,64	78 ↗ 100	1,17 → 1,17	76 ↘ 75	Etat identique

MALADES	V. S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T. P.	S / G.	PROTIDES	EVOLUTION
CHO...	42 ↘ 35	6000 ↗ 6200	4, 25 ↘ 4	1, 83 ↘ 1, 62	64 ↘ 52	0, 97 ↗ 1, 42		Etat identique 0
LEN...	85 ↘ 65	5300 ↗ 6000	4 ↘ 3, 8	2, 8 ↘ 2, 7	29 ↗ 35	0, 82 ↗ 1, 1		Etat identique 0
JARR...	30 ↗ 38	15700 ↘ 6000	3, 2 ↗ 3, 5	1, 5 ↗ 1, 7	18 ↗ 30	0, 36 ↗ 0, 87		Etat identique 0
BERT...	4 ↘ 2	8800 ↘ 8000	3, 5 ↗ 4	3, 22 ↘ 3	89 ↘ 85	1 ↗ 1, 2	68 ↗ 72	Aggravation
AL...	3 ↘ 2	13300 ↘ 9000	3, 5 ↗ 4	1, 5 ↘ 1, 4	85 ↗ 87	1, 04	68 ↗ 72	Etat identique 0
GUIL...	65 ↘ 20	8900 ↗ 10000	3, 3 ↗ 3, 8		22 ↗ 36	0, 86	56 ↗ 60	Aggravation
BAG...	10 ↘ 5	5800 ↗ 6000	3, 95 ↗ 4, 2	1, 4	61 ↗ 70	1, 26	88 ↘ 76	Aggravation
BRE...	23 ↘ 3	8900 ↗ 13800	3, 95 ↗ 4, 8	2 ↗ 2, 1	77 ↗ 100	1, 4 → 1, 4	70 ↗ 84	Légère Amélioration
CHEB...	6 ↘ 3	8200 ↘ 7000	5, 1 ↘ 5	1, 64 ↗ 1, 7	85 ↗ 87	1, 64 ↘ 1, 28	66 ↗ 70	Etat identique 0
HOR...	19 ↘ 8	9800 ↗ 15700	3, 9 ↗ 4, 1	1, 93 ↗ 2	66 ↗ 70	1, 24	75 ↘ 70	Aggravation

MALADES	V. S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T. P.	S/G.	PROTIDES	EVOLUTION
BATH...	3 ↗ 5	3400 ↗ 4200	5,45 ↘ 5	2,25 ↘ 2	92		79 ↗ 80	Aggravation
SAM...	32 ↗ 37	9400 ↘ 5200	2,35 ↗ 2,95	1,7	75 ↗ 91		74 ↘ 72	Aggravation
RIF...	20 → 20	7500 ↗ 9500	4 ↗ 4,5	1,4 ↗ 1,6	30 ↗ 55	0,82 ↗ 1	70 → 70	Aggravation
MOR...	22 → 22	5600 ↗ 10300	3,35 → 3,35	1,76 ↘ 1,66	32 ↘ 25	0,87 ↗ 1	68 ↗ 70	Etat identique
BRAU...	15 → 15	4100 ↗ 5000	4 → 4	2 → 2	45 ↗ 65	0,94 ↗ 1,6	65 ↘ 60	Aggravation
DEN...	4 → 4	4600 ↗ 11200	3 ↗ 3,3	1,82 ↗ 2	56 ↘ 53	0,94 ↗ 1,06	48 ↗ 66	Aggravation
DAV...	30 ↘ 14	5900 ↗ 7400	2,4 ↗ 2,85	1,7 → 1,7	66 ↗ 85	1,2 ↗ 1,26	62 ↘ 60	Aggravation
GUIT...	30 ↘ 12	6500 ↗ 7500	2,5 ↗ 4,45	1,54 ↗ 1,8	62 ↘ 21	1,46 ↘ 0,77	55 ↘ 50	Etat identique 0
AUD...	103 ↘ 97	12200 ↗ 15800	3,05 ↘ 2,8	1,25 → 1,25	26 ↗ 35	0,8 → 0,8	50 → 50	Etat identique 0
LAS...	12 ↘ 9	4800 ↗ 6000	4,35 ↗ 4,55	1,7 ↗ 2,5	27 ↘ 20	0,8 ↗ 0,85	48 ↗ 52	Aggravation
BOE...	60 ↘ 50	6800 ↘ 4200	2,9 ↗ 4,3	1,54 ↗ 2	20 ↗ 43	0,92 ↘ 0,61	50 ↘ 45	Aggravation

MALADES	V. S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T. P.	S./G.	PROTIDES	EVOLUTION
FOU...	4 ↘ 2	7700 → 7000	3, 6 ↗ 4	1, 2 ↗ 1, 6	48 ↗ 55	1, 4	53 ↗ 60	Aggravation
CART...	56 ↘ 52	9600 ↘ 6400	4, 05 ↘ 4	1, 5 → 1, 5	79 ↘ 62		91 ↘ 84	Etat identique
VAL...	65 ↘ 56	11600 ↗ 12500	3, 05 ↗ 3, 75	3, 5 → 3, 5	50 → 50		67 ↗ 70	Etat identique 0
GUIG...	26 ↘ 24	6600 ↘ 6200	4, 5 ↘ 4, 2	2, 42	69 ↗ 70		75 → 75	Etat identique 0
DESS...	70 ↘ 50	11200 ↘ 7200	4 ↗ 4, 2	1, 25 ↗ 1, 4	79 ↗ 82		66 ↗ 70	Aggravation
PET...	32 ↘ 23	7500 ↘ 7200	3 ↗ 3, 2	1, 6	73	1, 3 ↘ 1, 2		Aggravation
GAGN...	19 ↘ 11	5200 ↘ 4000	3 ↗ 3, 75	2 → 2	98 ↘ 63		62 ↘ 60	Etat identique 0
BONH...	32 ↗ 58	4200 ↗ 8900	2, 35 ↘ 3, 25	1, 5 ↗ 1, 6	41 ↗ 54	0, 92 ↘ 0, 8	70 ↗ 72	Aggravation
CHAB...	120 ↘ 20	8700 ↘ 7100	3, 05 ↗ 3, 3	1, 5 ↘ 1, 25	73 ↗ 80		75 ↘ 70	Amélioration +
CHAMP..	35 ↘ 25	7000 ↗ 11100	4, 35 ↗ 4, 7	2, 45 ↘ 1, 9	92 ↘ 69	1, 25 ↘ 1, 13	79 ↘ 69	Amélioration +

MALADES	V. S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	CHOLESTEROL	T. P.	S/G.	PROTIDES	EVOLUTION
TOU...	43 ↘ 3	12500 ↘ 7400	3,3 ↗ 4,1	2,18 ↘ 1,9	18 ↗ 41	1,09 ↗ 1,71	76 ↗ 80	Légère amélioration +
JOUR...	74 ↘ 23	9100 ↗ 12900	4,6 ↗ 5	2 ↗ 2,1	61 ↗ 65	1,27 ↘ 1,2	75 ↗ 79	Etat identique 0
FAVE...	92 ↘ 30	21000 ↘ 19500	4,05 ↗ 4,15	1,8 → 1,8	78 ↗ 80	0,63	66 → 66	Etat identique 0

V. S. : Vitesse de sédimentation

S/G : Rapport Sérine / Globuline

T. P. : Taux de Prothrombine

Hématies : 2,45 = 2.450.000

1,7 = 1.700.000

RESULTATS BIOLOGIQUES DE 67 MALADES D'UN LOT TEMOIN TRAITE CLASSIQUEMENT

MALADES	V.S.	LEUCOCYTES	HEMATIES	T. P.	S/G	S. A.	PROTIDES	CHOLESTEROL	DUREE DU TRAITEMENT	EVOLUTION
VED ...	19 ↓ 7	6000 ↑ 6900	3 ↑ 5, 3	52 ↑ 91 %		44, 4 ↑ 66, 7	70 ↑ 79	2, 26 ↓ 1, 85	9 mois	Excellente. Plus de 2 ans 1/2. Laparoscopie normale. Excellente.
GEY...	20 ↓ 13	13.200 ↓ 5.200	4, 05 ↓ 3, 55 40	↑ 73 %	0, 73	42, 4 ↑ 52, 2	64 ↓ 62	1, 68 ↓ 1, 50	10 mois	Plus de 2 ans.
BERT...	8 ↑ 34	9.500 ↓ 6.200	2, 25 ↑ 4	21 ↑ 56 %	0, 80	44 ↑ 52, 7	56 ↑ 77	2 ↑ 2, 80	6 mois	Excellente. Plus de 2 ans.
DAB...	10 ↑ 15	4.600 ↑ 5.600	3, 1 ↑ 4, 4	71 ↑ 85 %	0, 96 ↑ 1, 16 48	↑ 53, 7	62 ↓ 56	1, 54 ↓ 1, 40	4 mois	Stationnaire
MOU ...	72 ↑ 90	7.400 ↓ 6.200	3, 7 ↓ 3, 1	67 ↑ 70 %		37, 4 ↑ 46, 9	80 → 80	2, 56 ↓ 1, 70	8 mois	Stabilisation
SCH...	5 ↑ 7	9.000 ↓ 4.500	3, 55 ↑ 3, 9	98 ↓ 85 %		43, 6 ↑ 54	60 ↑ 70	1, 44 ↑ 1, 56	6 mois	Stabilisation
GIL...	30 ↓ 14	7.200 ↓ 5.800	4, 05 ↑ 4, 55	43 ↑ 62 %	0, 67 ↑ 1, 4	39, 9 ↑ 55, 1	92 ↓ 83	2, 08 ↓ 1, 85	6 mois	Amélioration +++
BER...	108 ↓ 38	10.000 ↑ 10.300	3, 3 ↑ 4, 35	13 ↑ 63 %		41, 6 ↑ 47, 4	79 ↑ 98	1, 7 ↑ 2, 2	6 mois	Amélioration ++
BAR...	35 ↓ 3	12.300 ↓ 10.900	4, 2 ↑ 4, 65	62 ↑ 98 %		54 ↑ 63, 3	65 ↑ 77	1, 55 ↑ 1, 95	5 mois	Amélioration ++
DES...	19 ↑ 30	6.800 ↑ 9.300	4, 4 ↓ 4, 05	65 ↑ 73 %		40, 8 ↓ 39, 5	65 ↑ 76	1, 62 ↑ 1, 65	6 mois	Etat identique.

41

Résultats biologiques avant et après traitement antimittotique de quelques malades traités au moins 5 mois.

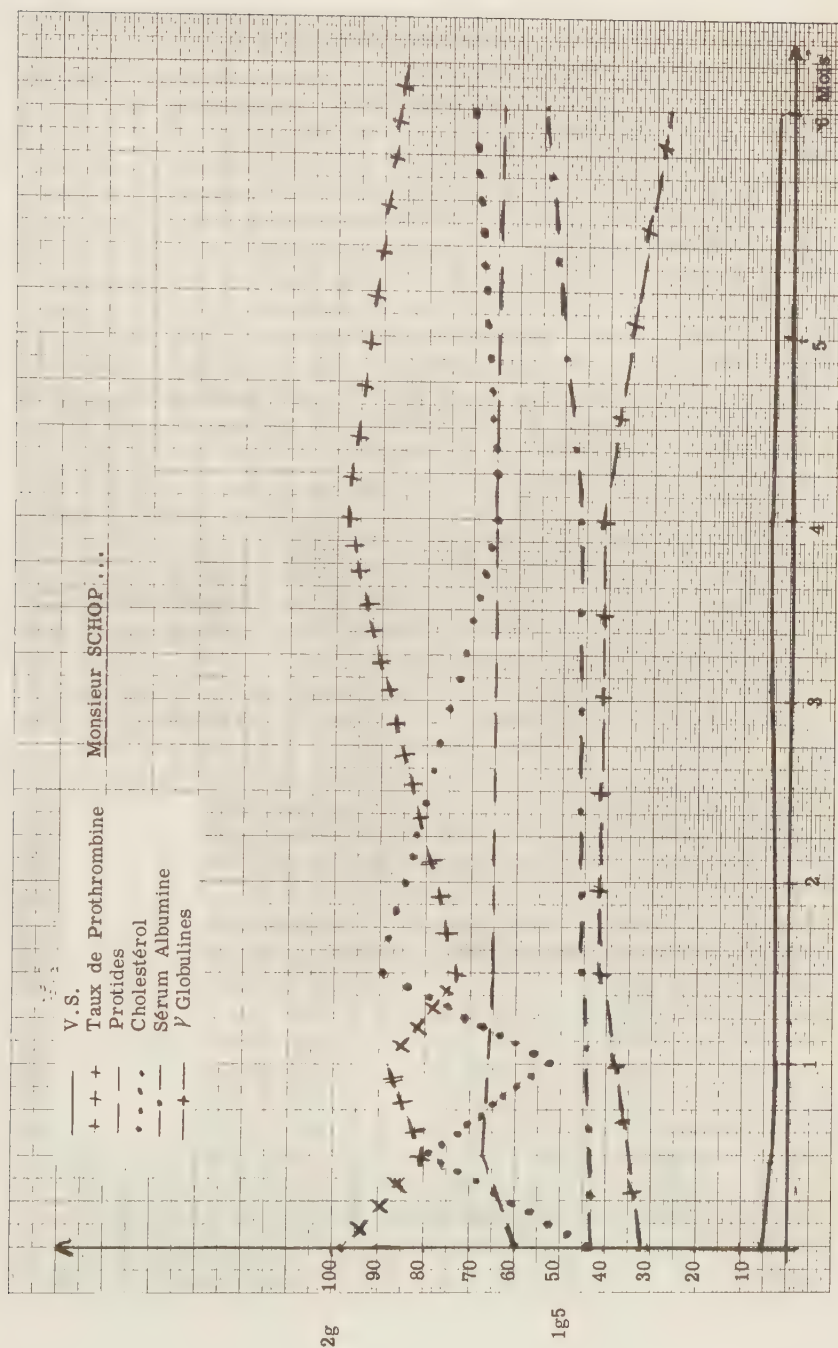
Monsieur SCHOP ...

	Avant traitement	Après traitement
Ascite	0	0
Circulation collatérale	0	0
Oedème des membres inférieurs	0	0
Gros foie	++++	++++
Tremblements	+++	0
Douleurs à la pression des masses musculaires	++	0
Poids	65 kgs	60 kgs

Amélioration du protidogramme.

Amélioration clinique

	Avant le traitement	2 semaines de traitement	1 mois de traitement	1 mois 1/2 de traitement	4 mois de traitement	6 mois de traitement
Cholestérol	1,44 g/l	1,80 g/l	1,51 g/l	1,9 g/l	1,65 g/l	1,70 g/l
Protides	60 g/l	67 g/l	52 g/l	65 g/l	65 g/l	64 g/l
S/G	26/34 = 0,76	36/31 = 1,16	26/26 = 1	30/35 = 0,85	31/34 = 0,91	
Prothrombine	98 %	80 %	88 %	73 %	98 %	85 %
Hématies	3.550.000	4.200.000	3.900.000	4.400.000	4.300.000	4.100.000
Leucocytes	9.000	7.100	5.200	5.400	5.200	5.200
V.S.	5 mm	3 mm	2 mm	3 mm	4 mm	2 mm
Electrophorèse	SA 43,6 α 1 4,2 α 2 9,5 β 10,8 γ 31,9	SA 50,3 α 1 2,8 α 2 7,8 β + γ 39,1	SA 46,7 α 1 3,2 α 2 8,3 β + γ 41,8	SA 46,9 α 1 3,5 α 2 8,4 β + γ 41,2	SA 54 α 1 2 α 2 6 β 10 γ 28	



M. SAN . . .

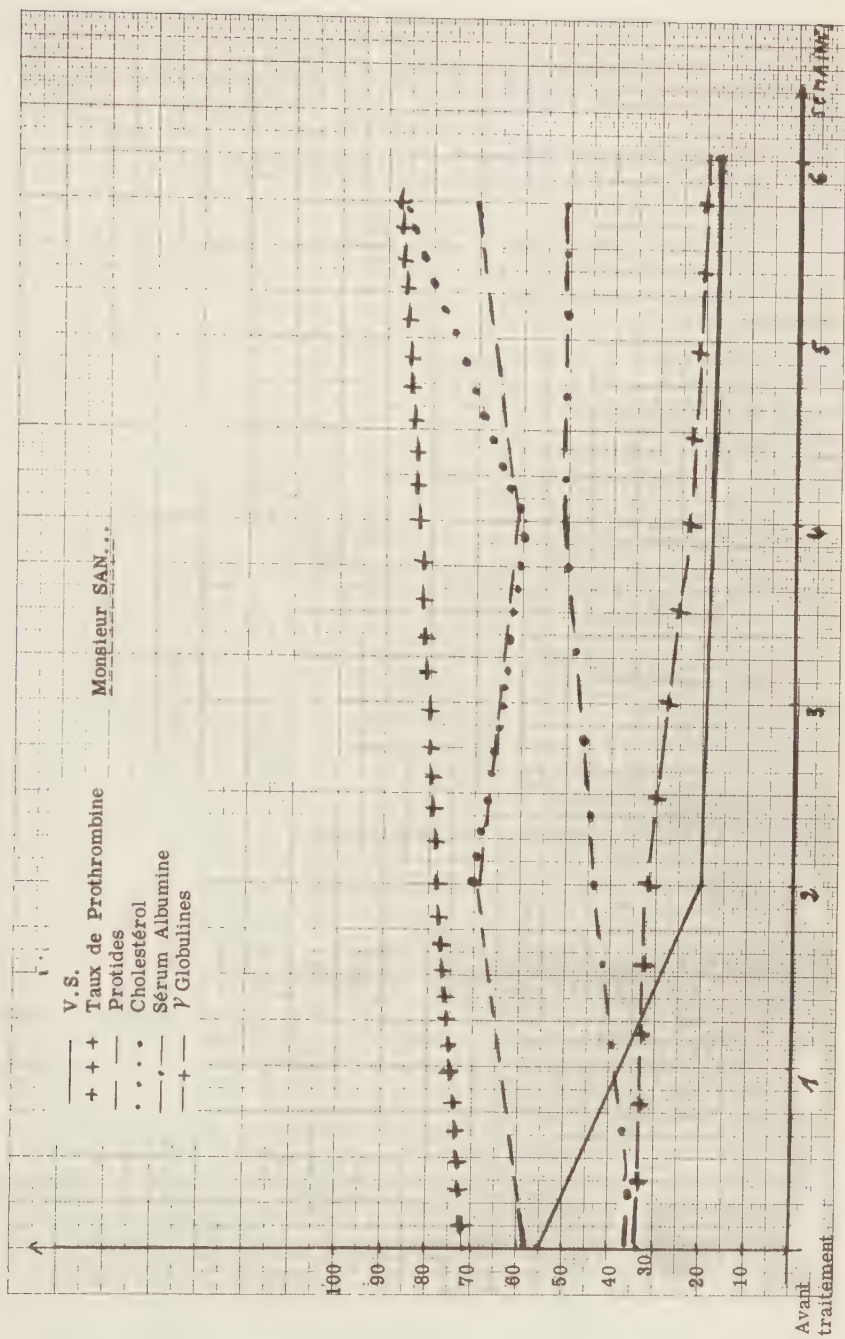
Chute de la Vitesse de Sédimentation

Amélioration du protidogramme

Chute des gamma-globulines.

	Avant traitement	Après traitement
Ascite	++	0
Circulation collatérale	+++	++
Oedèmes des membres inférieurs	+++	0
Gros foie	++	++
Tremblements	++	+
Douleurs à la pression des masses musculaires	++	+
Poids	65 kgs	57 kgs

	Avant le traitement	2 semaines de traitement	1 mois de traitement	1 mois 1/2 de traitement
Cholestérol	58 g	1,64 g	1,60 g	1,84 g
Protides		69 g	61 g	70 g
S/G	$23/40 = 0,57$	$31/38 = 0,81$	$26/25 = 1,04$	$36/34 = 1,05$
Prothrombine	71 %	78 %		87 %
Hématies	3.500.000	3.350.000	3.650.000	4.350.000
Leucocytes	5.000	11.700	7.500	10.700
V.S.	55 mm	20 mm		18 mm
Electrophorèse	SA 39,8 α 1 2,8 α 2 12,4 β 11,6 γ 33,4	SA 44,5 α 1 3 α 2 10 β 11,5 γ 31	SA 51 α 1 3 α 2 10 β 13 γ 23	SA 51,4 α 1 2,6 α 2 12,1 β 13,9 γ 20



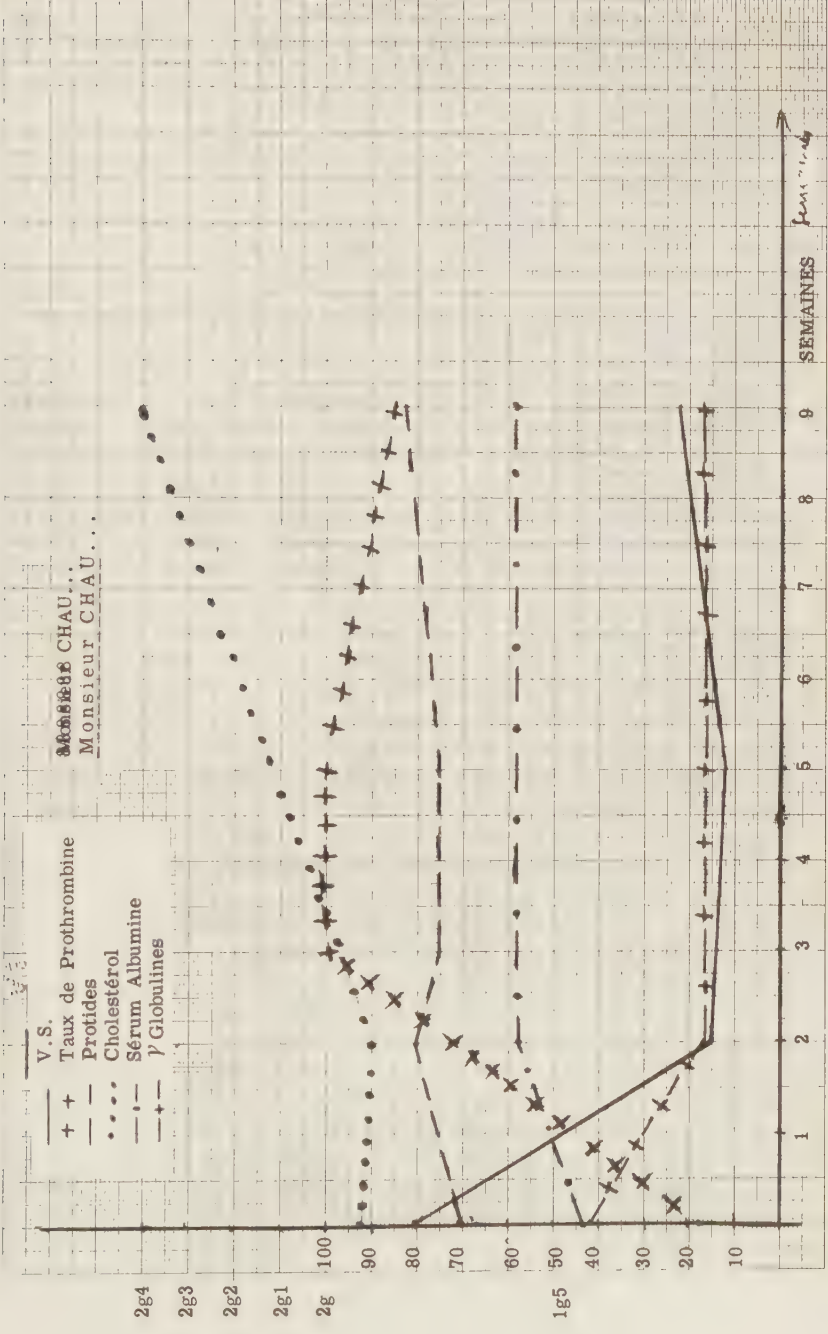
Monsieur CHAU...

Chute de la V.S.
Amélioration du protidogramme

	Avant traitement	Après traitement
Ascite	0	0
Circulation	++	+
Oedème des membres inférieurs	0	0
Gros foie	+	+
Tremblements	++	+
Douleurs à la pression des masses musculaires	++	++
Ictère	+++	0
Poids	60 kg	64 kg

Amélioration clinique

	Avant le traitement	15 jours après le traitement	3 semaines de traitement	5 semaines de traitement	9 semaines de traitement
Cholestérol	1,92 g		1,90 g		2,40 g
Protides	70 g	80 g	75 g	75 g	83 g
S/G	30/40 = 0,75	47/33 = 1,42	43/30 = 1,5	47/28 = 1,6	51/32 = 1,59
Prothrombine	18 %	73 %	100 %	100 %	85 %
Hématies	5.650.000	4.400.000	4.400.000	4.350.000	4.200.000
Leucocytes	7.200	8.700	11.500	12.100	6.100
V.S.	80 mm	15 mm	14 mm	12 mm	22 mm
Electrophorèse	SA 43,2 α 1 3,7 α 2 5,3 β 6,8 γ 41	SA 58,7 α 1 2,8 α 2 9,8 β 13,3 γ 15,4			SA 57,9 α 1 3,1 α 2 8,5 β 13,4 γ 17,1



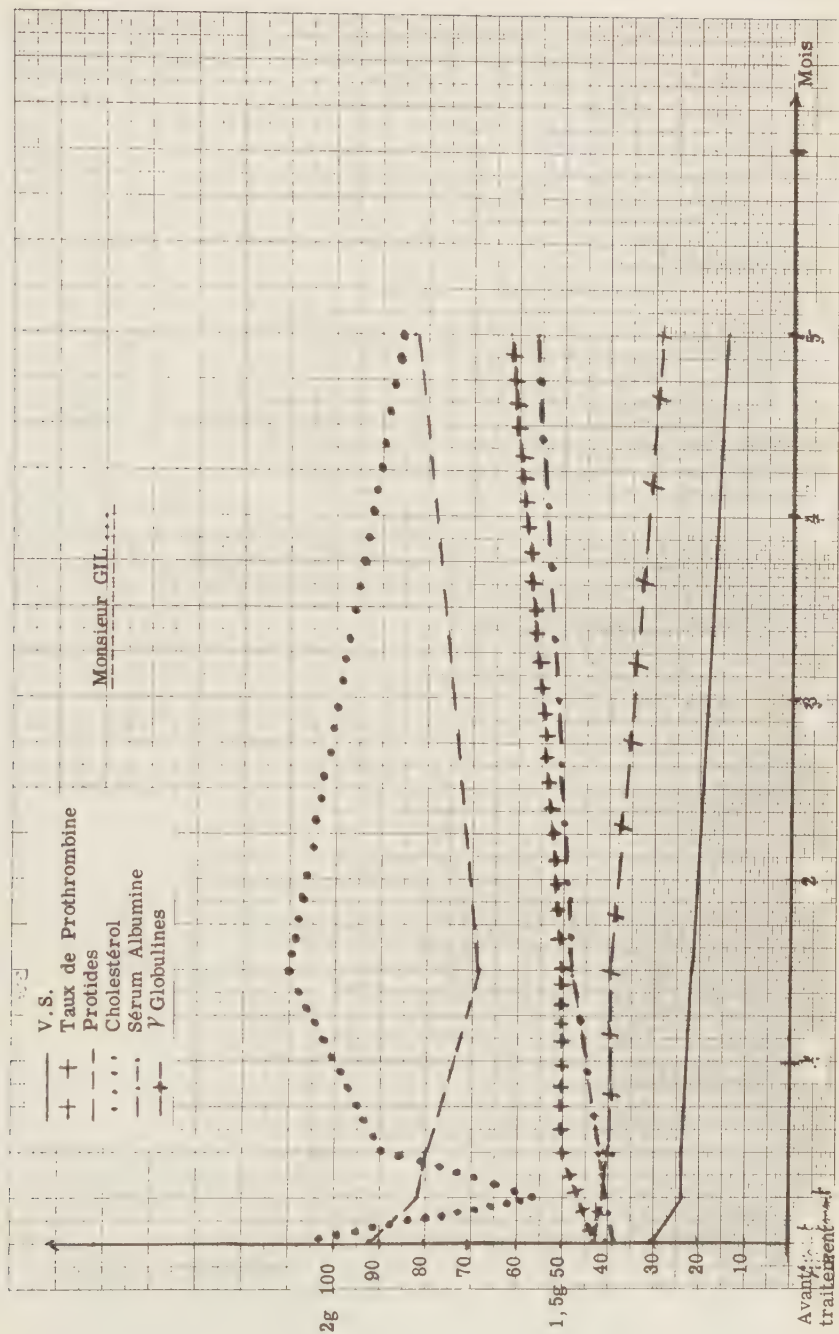
Monsieur GIL . . .

Amélioration très intéressante
Chute de la V.S.
Amélioration du protidogramme

	Avant traitement	Après traitement
Ascite	+++	0
Circulation collatérale	+++	0
Oedème des membres inférieurs	+++	0
Gros foie	+++	+++
Tremblements	+++	0
Douleurs à la pression des masses musculaires	++	0
Poids	59 kgs	

Amélioration clinique

	Avant le traitement	1 semaine de traitement	2 semaines de traitement	1 mois 1/2 de traitement	5 mois de traitement
Cholestérol	2,08 g/l	1,56 g/l	1,90 g/l	2,10 g/l	1,85 g/l
Protides	92 g/l	82 g/l	80 g/l	69 g/l	83 g/l
S/G	37/55 = 0,67	36/46 = 0,78		34/35 = 0,98	48/35 = 1,4
Prothrombine	43 %		50 %	50 %	62 %
Hématies	4.050.000	3.950.000	3.950.000	4.100.000	4.550.000
Leucocytes	7.200	15.000	12.300	8.900	5.800
V.S.	30 mm	24 mm	24 mm	22 mm	14 mm
Electrophorèse	SA 39,9 α 1 5 α 2 8,6 β 46,5		SA 42,5 α 1 3,5 α 2 6,4 β 42	SA 49,8 α 1 3,4 α 2 6,5 β 40,3	SA 55,1 α 1 1,9 α 2 4 β 9,6 γ 29,4



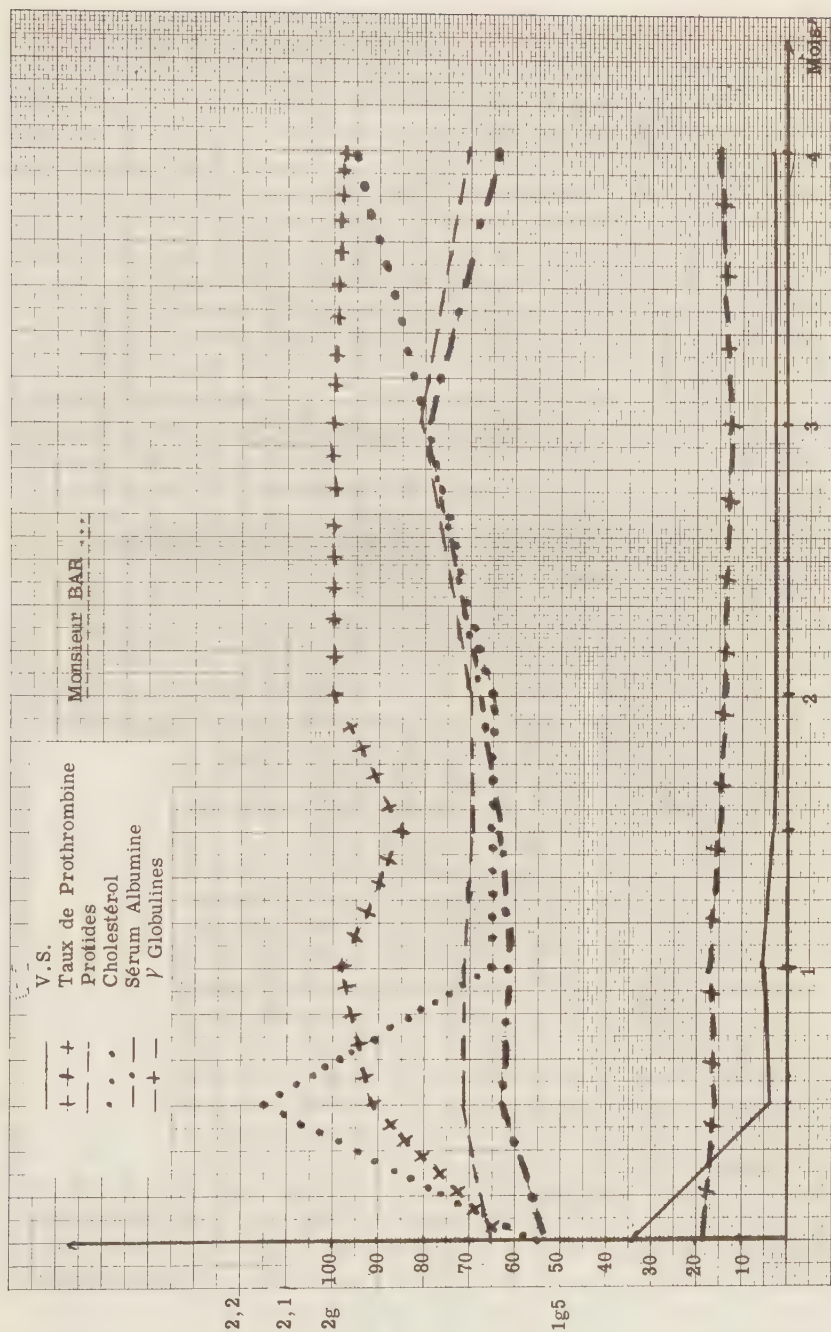
Monsieur B A R

Amélioration du protidogramme Chute de la V.S.

Amélioration clinique.

	Avant traitement	Après traitement
Ascite	+	0
Circulation collatérale	+	+
Oedème des membres inférieurs	+	0
Gros foie	++	++
Tremblements	0	0
Douleurs à la pression des masses musculaires	0	0

	Avant le traitement	2 semaines de traitement	1 mois de traitement	1 mois 1/2 de traitement	2 mois de traitement	3 mois de traitement	4 mois de traitement
Cholestérol	1,55 g/l.	2,15 g/l.	1,65 g/l.	1,85 g/l.	1,65 g/l.	1,90 g/l.	1,95 g/l.
Protides	65 g/l.	71 g/l.	71 g/l.	70 g/l.	70 g/l.	81 g/l.	71 g/l.
S / G	33/30 = 1,16	45/28 = 1,7	43/28 = 1,63	46/24 = 1,91			
Prothrombine	62 %	91 %	98 %	85 %	100 %	100 %	98 %
Hématies	4.200.000	4.700.000	4.200.000	4.400.000	4.350.000	4.550.000	4.650.000
Leucocytes	12.300	15.600	13.500	12.000	10.000	11.000	10.900
V. S.	35 mm	4 mm	5 mm	3 mm	2 mm	2 mm	3 mm
Electrophorèse	SA 54 α 1 3,6 α 2 8,8 β 14,6 γ 19	SA 63,1 α 1 2,7 α 2 6 β 11,6 γ 16,6	SA 62 α 1 3,4 α 2 6 β 11 γ 17,6	SA 65,5 α 1 2,1 α 2 5,4 β 11,4 γ 15,6	SA 67,6 α 1 1,8 α 2 3,5 β 13,1 γ 14	SA 70 α 1 2,2 α 2 4,7 β 2 9,9 γ 13,2	SA 63,3 α 1 2,7 α 2 5,6 β 12,4 γ 16



Monsieur G E Y...

	Avant le traitement	15 jours après le début du traitement	1 mois de traitement	3 mois de traitement	4 mois de traitement
Cholestérol	1,68 g	1,70 g	1,50 g	1,44 g	1,48 g
Protides	64 g/l	64 g/l	64 g/l	66 g/l	74 g/l
S/G	27/37 = 0,73	31/33 = 0,93	28/36 = 0,77	32/34 = 0,94	28/46 = 0,60
Prothrombine	40 %	40 %		66 %	65 %
Hématies	4.050.000	3.350.000	4.050.000	3.850.000	3.850.000
Leucocytes	13.200	14.300	14.000	4.600	10.700
V.S.	20 mm	26 mm	18 mm	16 mm	34 mm
Electrophorèse	SA 42,4 α 1 4,8 α 2 9,6 β 14,4 γ 28,8	SA 49,2 α 1 4,4 α 2 10,2 β 16 γ 20,2		SA 47,8 α 1 4,2 α 2 9,4 β 14 γ 24,6	SA 36,1 α 1 3,6 α 2 11,5 β 48,8 γ

	5 mois de traitement	6 mois de traitement	8 mois de traitement	9 mois de traitement	10 mois de traitement
Cholestérol	1,56 g/l	1,82 g/l	1,60 g/l	1,40 g/l	1,12 g/l
Protides	72 g/l	60 g/l	59 g/l	59 g/l	59 g/l
S/G	28/44 = 0,63	24/36 = 0,69	25/31 = 0,80	33/26 = 1,26	25/34 = 0,73
Prothrombine	79 %	92 %	78 %	85 %	73 %
Hématies	4.200.000	4.000.000	3.900.000	4.100.000	4.050.000
Leucocytes	8.900	5.300	5.600	10.400	8.100
V.S.	25 mm	17 mm	20 mm	5 mm	16 mm
Electrophorèse	SA 38,5 α 1 4,8 α 2 12,2 β + γ 44,5	SA 39,6 α 1 3,6 α 2 12,9 β + γ 43,9	SA 45,8 α 1 4,2 α 2 9,2 β + γ 40,8	SA 42 α 1 4 α 2 9 β 16,2 γ 28,8	

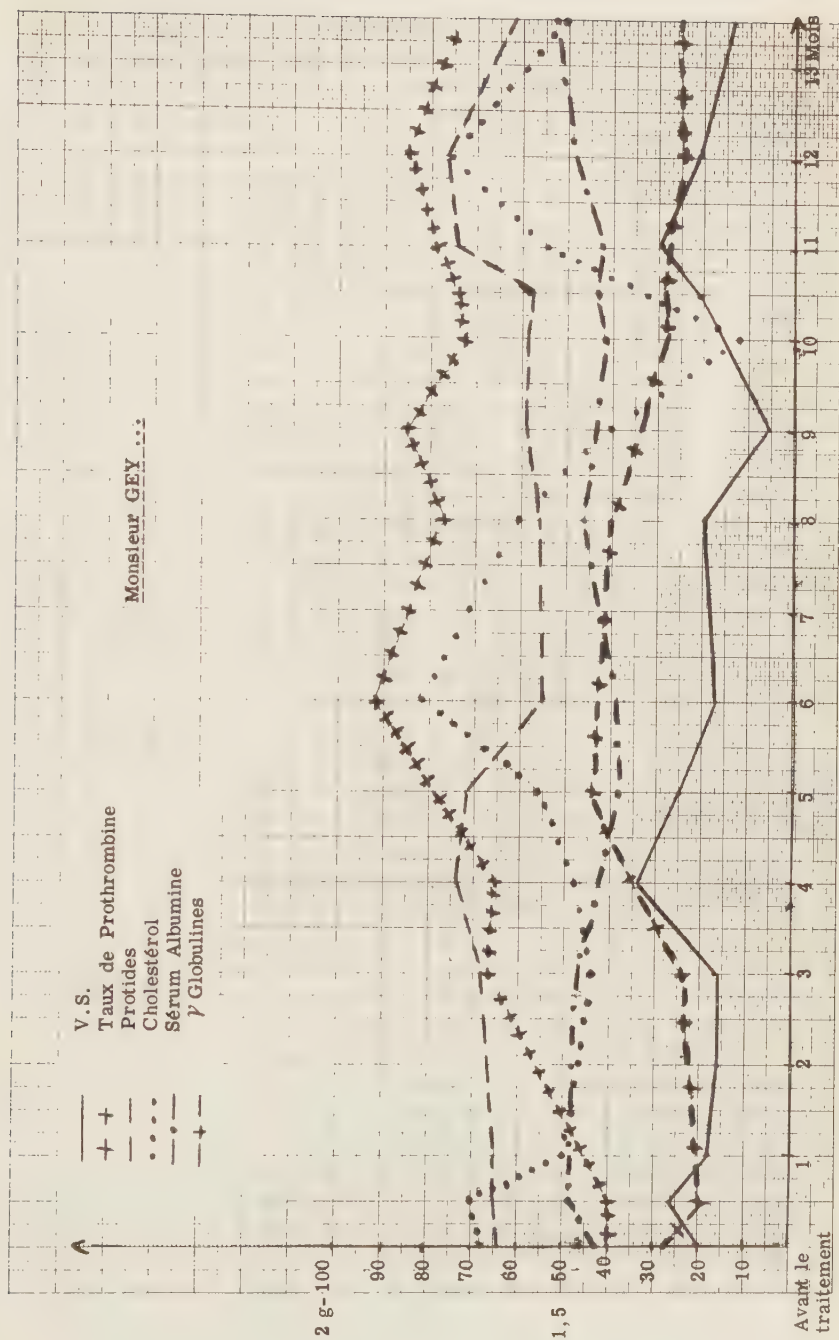
Monsieur G E Y... (suite)

Amélioration biologique
Augmentation du taux de prothrombine et
de la sérum albumine

	Avant traitement	Après traitement
Ascite	+++	0
Circulation collatérale	++	+
Oedèmes des membres inférieurs	+++	0
Gros foie	+	+
Tremblements	++	++
Douleurs à la pression des masses musculaires		
Poids	+	+

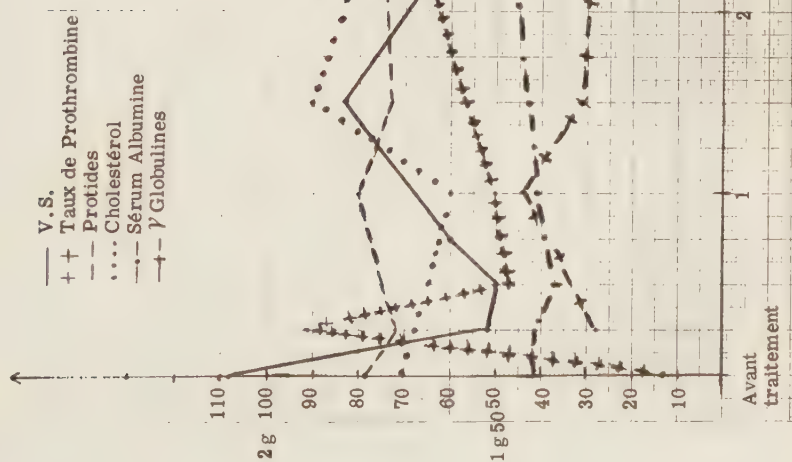
Grosse amélioration clinique

	10 mois 1/2 de traitement	Arrêt du traitement	1 mois après arrêt du traitement	2 mois 1/2 après arrêt du traitement
Cholestérol		1,55 g/l	1,75 g/l	1,5 g/l
Protides		74 g/l	77 g/l	62 g/l
S/G	58 g/l 25/33 = 0,75	32/42 = 0,76	37/40 = 0,92	
Prothrombine	74 %	79 %	85 %	73 %
Hématies	3.600.000	4.500.000	4.800.000	3.550.000
Leucocytes	7.800	10.400	11.800	5.200
V.S.	21 mm	29 mm	21 mm	13 mm
Electrophorèse	SA 43,8 α 1 5,2 α 2 9,6 β 11,8 γ 29,6	SA 42,9 α 1 3,7 α 2 9,7 β + γ 43,7	SA 48,6 α 1 3 α 2 8,4 β 16,7 γ 23,3	SA 52,2 α 1 2,6 α 2 7 β 13 γ 25,2



	Avant le traitement	1 semaine de traitement	2 semaines de traitement	1 mois de traitement	1 mois 1/2 de traitement	2 mois 1/2 de traitement
Cholestérol	1,70 g/l	0,85 g/l	0,90 g/l	1,60 g/l	1,90 g/l	1,75 g/l
Protides	79 g/l	72 g/l	75 g/l	80 g/l	73 g/l	75 g/l
S/G	36/43 = 0,83	30/42 = 0,71	28/47 = 0,59		32/41 = 0,78	31/44 = 0,70
Prothrombine	13 %	91 %	47 %	50 %	56 %	69 %
Hématies	3.300.000	2.900.000	3.000.000	3.900.000	4.100.000	4.200.000
Leucocytes	10.000	8.000	10.100	9.600	10.200	7.500
V.S.	108 mm	52 mm	50 mm	60 mm	83 mm	26 mm
Electrophorèse		SA 41,6 α 1 3,9 α 2 7,7 β 18,5 γ 28,3	SA 37,8 α 1 3 α 2 7,9 β 51,3 γ	SA 40,5 α 1 3,2 α 2 7,6 β 44,2 γ	SA 43,9 α 1 3,5 α 2 8,4 β 13,6 γ 30,6	SA 47,1 α 1 2,5 α 2 6,7 β 14,3 γ 29,4

Me. BERTR ...



	Avant traitement	Après traitement
Ascite	++	0
Circulation collatérale	++	0
Oedèmes des membres inférieurs	++	0
Tremblements	++	+
Douleurs à la pression des masses musculaires	++	++
Poids	48 kg	55,5 kg

Grosse amélioration clinique
reprise du poids

	3 mois de traitement	4 mois de traitement	4 mois 1/2 de traitement
Cholestérol	1,75 g/l	2,25 g/l	2,20 g/l
Protides	68 g/l	77 g/l	78 g/l
S/G	80 %	68 %	63 %
Prothrombine	3.900.000	4.000.000	4.350.000
Hématies	6.700	7.500	10.300
Leucocytes	42 mm	35 mm	38 mm
V.S.	SA 52,4 1 2,4 2 4,6 3 16 4 24,6	SA 47,5 1 2,1 2 7,7 3 16,1 4 26,6	SA 47,4 1 2,8 2 8,6 3 14,6 4 26,6
Electrophorèse			

- Amélioration biologique
- Chute de la V.S.
- Amélioration du protidogramme

Madame BERT...

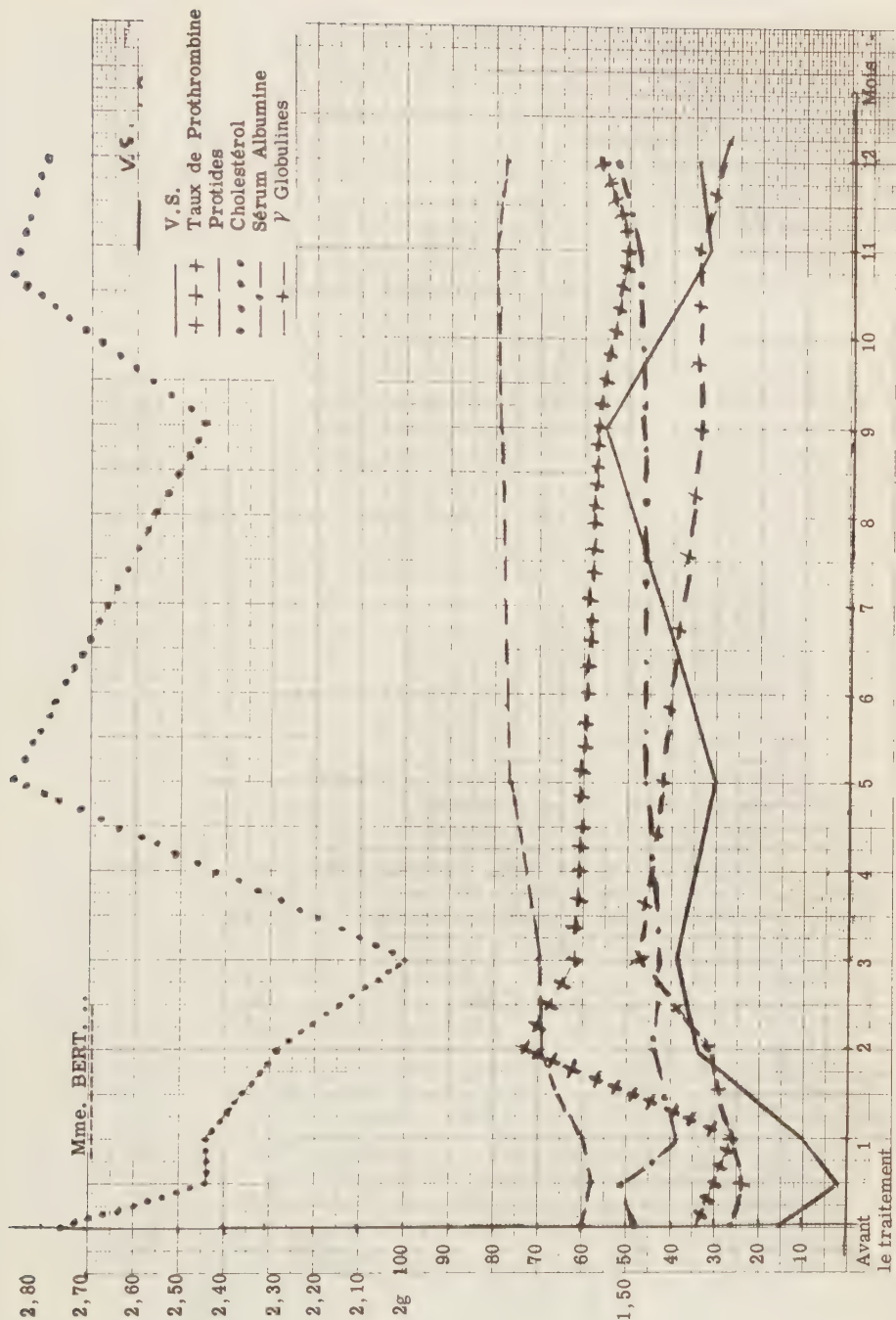
	Avant le traitement	15 jours de traitement	1 mois de traitement	2 mois de traitement	3 mois de traitement	5 mois de traitement
Cholestérol	2,76 g/l	2,44 g/l	2,44 g/l	2,29 g/l	2 g/l	2,92 g/l
Protides	60 g/l	58 g/l	60 g/l	69 g/l	70 g/l	76 g/l
S/G	29/31 = 0,93	29/29 = 1	24/36 = 0,66	31/38 = 0,81	31/39 = 0,79	
Prothrombine	34 %	30 %	26 %	73 %	62 %	
Hématies	2.800.000	3.700.000	3.650.000	3.350.000	3.800.000	3.750.000
Leucocytes	5.200	6.800	11.000	6.500	4.200	4.600
V.S.	15 mm	2 mm	10 mm	34 mm	38 mm	30 mm
Electrophorèse	SA 48,8 α 1 5 α 2 8,4 β 11,8 γ 26	SA 50,6 α 1 4,1 α 2 6,6 β 14,1 γ 24,6	SA 39,8 α 1 3,5 α 2 7,1 β 49,6 γ 8	SA 44 α 1 2,8 α 2 6,4 β 14,2 γ 32,6	SA 43,7 α 1 2,4 α 2 6,8 β 47,1 γ 8	SA 46,8 α 1 3 α 2 7,6 β 42,6 γ 8

	Avant traitement	Après traitement
Hématémèse	++	0
Ascite	0	0
Circulation collatérale	++	+
Oedème des membres inférieurs	+++	+
Gros foie	0	0
Tremblements	++	+
Douleurs à la pression des masses musculaires	+	+
Poids	62 kg	72 kg

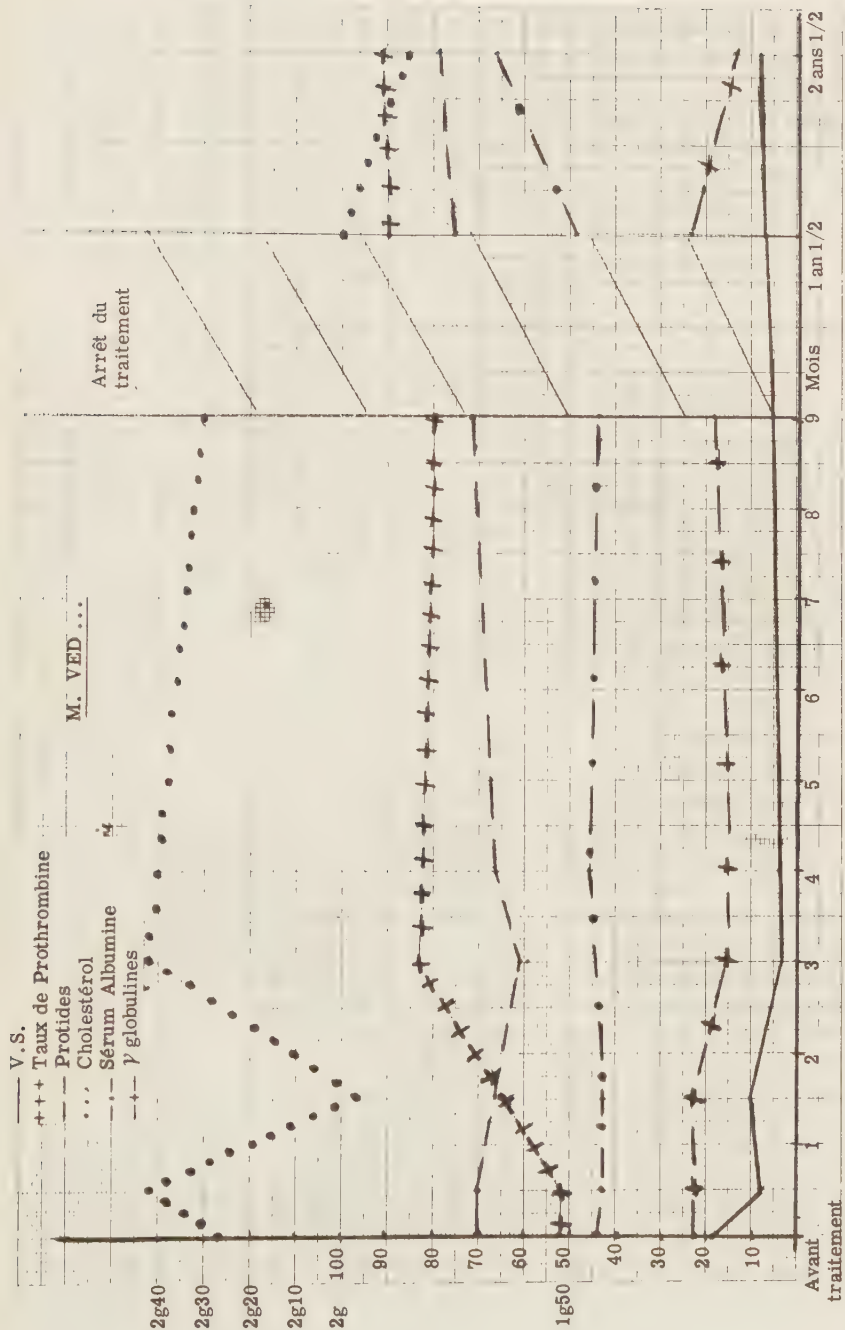
Amélioration clinique
reprise du poids

	9 mois de traitement	11 mois de traitement	12 mois de traitement
Cholestérol	2,45 g/l	2,90 g/l	2,80 g/l
Protides	79 g/l	80 g/l	77 g/l
S/G	56 %	50 %	56 %
Prothrombine	3.900.000	4.100.000	4.000.000
Hématies	5.700	6.100	6.200
Leucocytes	55 mm	32 mm	34 mm
V.S.	SA 47,4 α 1 1,9 α 2 5,1 β 11,6 γ 34	SA 48 α 1 2 α 2 5 β 10,7 γ 34,3	SA 52,7 α 1 1,8 α 2 6,2 β 9,7 γ 29,6
Electrophorèse			

Amélioration du protidogramme.



	Avant le traitement	15 jours après le début du traitement	1 mois 1/2 de traitement	3 mois de traitement	4 mois de traitement	9 mois de traitement
Gros	réaction posit.	réaction posit.	réaction posit.	réaction négat.	réaction négat.	
Kunkel zinc	réaction posit.	réaction posit.	réaction posit.	réaction négat.	réaction négat.	
Mac Lagan	réaction posit.	réaction posit.	réaction posit.	réaction négat.	réaction négat.	
Cholestérol	2, 26 g/l	2, 42 g/l	1, 96 g/l	2, 42 g/l	2, 40 g/l	2, 3 g/l
Protides	70 g	70 g	65 g	61 g	66 g	71 g
S/G	30/40 = 0, 75	30/40 = 0, 75	28/37 = 0, 75	38/23 = 1, 15	33/33 = 1	41/30 = 1, 36
Prothrombine	52 %	52 %	64 %	83 %		80 %
Hématies	3.000.000	4.100.000	3.850.000	4.350.000	4.500.000	4.800.000
Leucocytes	6.000	8.600	5.100	8.500	6.300	6.300
V.S.	19 mm	8 mm	10 mm	3 mm	4 mm	5 mm
Electrophorèse	SA 44, 4 α ₁ 2, 2 α ₂ 9, 7 β ₂ 11, 9 β ₃ 9, 7 γ 22, 1	SA 43, 5 α ₁ 1, 9 α ₂ 9, 1 β ₂ 13 β ₃ 10 γ 22, 5	SA 42, 6 α ₁ 1, 8 α ₂ 9, 6 β ₂ 11, 3 β ₃ 11, 8 γ 22, 9	SA 60, 4 α ₁ 3, 8 α ₂ 9, 2 β ₂ 11, 3 β ₃ 15, 3 γ	SA 45, 2 α ₁ 3, 5 α ₂ 9, 2 β ₂ 11 β ₃ 15, 2 γ	SA 43 α ₁ 3, 2 α ₂ 9, 2 β ₂ 11 β ₃ 17 γ



Monsieur VED...

	Avant traitement	Après traitement
Ascite	++	0
Circulation collatérale	++	0
Oedème des membres inférieurs	++	0
Gros foie	+++++	+++++
Tremblements	++	0
Douleurs à la pression des masses musculaires	++	0
Poids	78,5 kg	80 kg

Amélioration clinique importante

	Arrêt du traitement juillet 66	1 an 1/2 après arrêt du traitement	2 ans 1/2 après arrêt du traitement
Gros			
Kunkel zinc			
Mac Lagan			
Cholestérol		2 g/l	1,85 g/l
Protides		75 g	79 g
S/G		37/38 = 0,97	91 %
Prothrombine		90 %	91 %
Hématies		4.500.000	5.300.000
Leucocytes		5.000	6.900
V.S.		6 mm	7 mm
Electrophorèse		SA 49 α 1 4,6 α 2 9,8 β 13,2 γ 23,4	SA 66,7 α 1 2,1 α 2 9,2 β 8,6 γ 13,4

Amélioration biologique : On constate une élévation des taux de prothrombine et de cholestérol ainsi que la Sérum Albumine, tandis que chute les gamma globulines.

Jusqu'à l'an dernier nos résultats en matière de cirrhose n'ont été appréciés que par la biologie. En effet il nous avait paru dangereux chez des sujets à taux de prothrombine bas de pratiquer des ponctions biopsies hépatiques directes. Nous avons, depuis quelques mois, grâce au Docteur Vanneuville, pu réaliser ces ponctions sous contrôle de la vue, après laparoscopie. Cette technique relativement aisée, lorsqu'il n'y a pas de séquelles d'interventions chirurgicales, nous a donné d'excellents résultats.

LAPAROSCOPIE TECHNIQUE.

La laparoscopie se pratique au moyen d'un endoscope dont la pénétration est dénuée de danger grâce à la création préalable d'un pneumo-péritoine. Elle permet une vision directe d'un certain nombre de viscères intra-péritoneaux et en particulier du foie (77).

Contre-indications : Il y a peu de contre-indications si ce n'est un syndrome hémorragique, une insuffisance cardio-respiratoire grave ou une infection péritonéale. Par contre, l'opérateur est souvent gêné par une cicatrice abdominale ancienne, une hernie pariétale ou encore la présence d'une ascite cirrhotique.

La laparoscopie permet la biopsie.

Diagnostic d'une Cirrhose Ethylique du Foie :

1° - Aspects macroscopiques. La surface du foie est irrégulière, vallonnée, soulevée de saillies nodulaires. Les granulations font saillie sous la capsule de Glisson qui est épaissie. La consistance du foie que l'on peut apprécier au palpeur est plus dure que normalement. Le tout réalise un aspect clouté. Le diamètre des nodules n'excède jamais 0,5 à 1 cm.

Il y a une modification de la couleur du foie. Classiquement le foie cirrhotique a une coloration rousse. En fait, le plus souvent le foie est plus clair que normalement. Il présente sur sa surface des granulations verdâtres ou ardoisées et des taches blanc-grisâtre de péri-hépatite.

Le plus souvent, on observe un foie augmenté de volume, hypertrophié, l'atrophie classique datant de la description historique de Laennec en 1819 chez un soldat de l'armée de Dumouriez est plus rarement constatée.

Parfois on a une forme atropho-hypertrophique, l'hypertrophie d'un lobe contrastant avec l'atrophie du lobe voisin.

2° - Aspects Histologiques. Le diagnostic est facile. Même à faible grossissement on s'aperçoit que l'architecture hépatique est totalement bouleversée (100). Nous étudierons successivement :

- la prolifération mésenchymateuse
- les altérations parenchymateuses.
- les phénomènes régénératifs.
- les lésions de surcharge.

a) Proliférations mésenchymateuse.

Les lobules hépatiques sont encerclés par une sclérose annulaire. Cette sclérose forme un réseau qui contient des infiltrats inflammatoires et des canalicules biliaires augmentées en nombre du fait de la prolifération de néo-canalicules. La présence de lympho-plas-mocytes, avec absence pratique de neutrophiles témoi-gne de l'inflammation importante.

b) Altération parenchymateuse.

Il y a une dégénérescence des hépatocytes : certains subissent une clarification ballonisante avec va--cuolisation de l'ergastoplasme et du réticulum endoplas-mique. Pour d'autres hépatocytes, la rétraction de leur cytoplasme entraîne une diminution de leur volume. Enfin, d'autres subissent une nécrose de coagulation, ce qui ré-alise un aspect avec de nombreux corps hyalins. Quand la nécrose cellulaire est totale, les débris de cytoplas-me et de noyaux entraînent une réaction leucocytaire en plein parenchyme.

c) Les phénomènes régénératifs.

On note une régénération nodulaire pseudo-lobulaire. Il y a de nombreuses divisions cellulaires, le cytoplasme des cellules, hyper-basophile, est fortement chargé en glycogène.

d) Les lésions de surcharge : C'est la stéatose.

C'est la seule altération visible du parenchyme hépatique au début de la cirrhose éthylique. Elle débute sous forme de petites vacuoles de 4 microns de diamètre qui progressivement occupent toute la cellule refoulant le noyau. On peut même observer après éclatement des hépatocytes, une stéatose géante avec des vésicules de 100 microns de diamètre. Outre la stéatose, une surcharge ferrique est relativement fréquente dans les cirrhoses éthyliques avec présence de pigments dans les hépatocytes, les cellules de Kupffer et la sclérose elle-même.

En pratique le type fondamental est la cirrhose portale ou septale micro-nodulaire. La stéatose est dominante au début puis elle régresse au fur et à mesure que se développent la sclérose et les nodules régénératifs.

On oppose donc un stade initial où dominent stéatose modérée à un stade terminal avec formation de nodules cerclés par la sclérose.

RESULTATS -

Nous avons pratiqué chez 6 de nos malades une laparoscopie avant le traitement et une autre six mois après traitement. Dans deux cas, nous avons constaté une légère aggravation des lésions à la deuxième laparoscopie.

Dans deux cas, l'aspect du foie est à peu près identique à l'aspect observé lors de la première laparoscopie. Par contre, chez deux malades, nous avons constaté une amélioration importante. Il persiste bien sûr des aspects de cirrhose mais les granulations ont nettement diminué de volume et se sont aplanies.

Nous joignons un cliché du foie pris au cours d'une laparoscopie. Nous pouvons constater sur ce cliché un aspect typique de foie cirrhotique.

Chez nos six malades où il a été pratiqué une laparoscopie nous avons fait une biopsie du foie. Cependant, chez l'un, la deuxième biopsie, après six mois de traitement, n'a pas pû être faite.

Voyons donc chez nos cinq malades les résultats des coupes histologiques de foie avant et six mois après traitement immuno-dépresseur.

- Premier malade : Monsieur SCH...

La Biopsie a ramené un parenchyme hépatique extrêmement lésé. La sclérose est considérable. Elle est de type annulaire infiltrée d'éléments inflammatoires à cellules rondes, associé à de nombreux pseudo-canalicules biliaires qui sont parfois tellement différenciés qu'ils pourraient être confondus avec une prolifération néoplasique. Le parenchyme hépatique est réduit à de petits nodules de régénération eux-mêmes objets d'une sclérose fine pénicillée inflammatoire qui a tendance à les lobuler. Les hépatocytes présentent d'importants phénomènes de souffrance. La sécrétion biliaire, incapable de s'échapper, réalise de petites flaques dans le cytoplasme des cellules.

Quantitativement, la sclérose occupe les 4/5 du volume du foie et le parenchyme hépatique persistant le dernier cinquième.

Il s'agit d'une cirrhose de Laennec à un stade très avancé, irréversible.

Deuxième biopsie, six mois après. Les minuscules fragments de cette deuxième biopsie montrent un parenchyme hépatique en voie de régénération et une sclérose riche en cellules rondes inflammatoires.

Par rapport à la biopsie précédente, on aurait tendance à voir là une certaine amélioration des lésions mais l'exiguité des fragments d'une part et l'impossibilité d'étude topographique d'autre part ne permet pas de conclure.

Deuxième malade : Monsieur DES ...

Première biopsie : Cette carotte hépatique a une taille permettant une interprétation parfaite. Elle est formée de nodules de régénération de parenchyme hépatique cerclé par une sclérose d'épaisseur moyenne. Le parenchyme hépatique présente des signes de souffrance mais on ne voit pas de stéatose vésiculaire.

La sclérose est infiltrée d'éléments inflammatoires de type sub-aigu. On y note des pseudo-canalicules biliaires. Elle envoie parfois de fins tractus pénicillés dans les nodules de régénération qui sont à leur tour dissociés.

Il s'agit d'une cirrhose type Laennec.

Deuxième biopsie, six mois après.

Par rapport à la biopsie précédente, les aspects sont assez similaires. Les nodules de régénération sont peut être plus évidents et l'on note dans l'un d'eux seulement une stéatose micro-vésiculaire atteignant 30 % d'hépatocytes.

Par ailleurs, la sclérose semble très légèrement augmentée un peu plus adulte, mais les fins tractus pénicillés de la biopsie précédente que l'on pouvait interpréter comme des signes évolutifs ont disparu. Les pseudo-canalicules biliaires ont également diminué.

Il semble donc que le processus évolutif ait été stoppé et que les différents éléments épithéliaux et conjonctifs en présence se soient organisés. Quoi qu'il en soit, la quantité de parenchyme hépatique semble encore très importante par rapport à celle de la sclérose.

L'on sait cependant que les nodules de régénération, du fait de l'absence de canaux excréteurs et de vaisseaux, ne peuvent exporter leurs produits d'élaboration, et ce fait explique peut-être l'aggravation des signes cliniques constatés chez ce malade malgré la régénération prouvée par la coupe histologique.

Troisième malade : Monsieur BON ...

Première biopsie : Cette biopsie de parenchyme hépatique montre une sclérose lobulante les îlots de parenchyme en voie de régénération.

La sclérose est très dense, peu cellulaire. Elle est composée surtout de collagène. Elle encercle quelques pseudo-canalicules biliaires. Elle envoie quelques fins tractus pénicillés dans les îlots parenchymateux. Le parenchyme hépatique est en régénération.

Il s'agit d'une cirrhose de Laennec à un stade avancé d'évolution.

Deuxième biopsie : six mois après.

L'aspect de cette deuxième biopsie est à peu près semblable. La sclérose est formée de collagène presque pur. Il n'y a pas d'inflammation. Les îlots de régénération hépatique sont complètement encadrés par la sclérose.

Cirrhose de Laennec sans modification par rapport à la première biopsie, ce qui est bien confirmé cliniquement.

Quatrième malade : Monsieur HEN ...

Première biopsie. Ce fragment biopsique montre une sclérose très importante, lobulante le parenchyme hépatique. Cette sclérose est infiltrée de quelques éléments inflammatoires. Elle est très dense. Elle lobule tous les îlots de parenchyme en voie de régénération.

Il s'agit d'une cirrhose bi-veineuse de type Laennec.

Deuxième biopsie, cinq mois après. La comparaison avec la biopsie précédente montre, d'une part, une stéatose qui paraît en augmentation, une fibrose qui est beaucoup moins inflammatoire et moins importante. La néogénèse biliaire a augmenté en même temps que les caractères inflammatoires ont diminué. Il semble y avoir plus de cellules hépatiques dans les foyers de régénération.

En conclusion, il s'agit d'une cirrhose annulaire de type toxique à un stade moins avancé qu'il y a cinq mois.

Cinquième malade - Monsieur GIL ...

Première biopsie : Ce matériel biopsique montre une cirrhose annulaire biveineuse tout à fait typique. Elle est composée de nodules de régénération cerclés par une sclérose annulaire dense, infiltrée de quelques éléments inflammatoires à cellules rondes. On y trouve également quelques canalicules biliaires. C'est l'aspect typique d'une cirrhose nutritionnelle de Laennec.

Deuxième biopsie , cinq mois après :

Cette nouvelle biopsie pratiquée cinq mois plus tard montre un parenchyme hépatique en voie de régénération. La sclérose est moins accusée. Les hépatocytes montrent encore quelques signes de souffrance.

Il y a une nette amélioration par rapport à la première biopsie pratiquée il y a cinq mois.

De cet ensemble de cinq cas avec deux biopsies successives, à un intervalle moyen de six mois, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° - Il est très difficile de se faire une opinion sur des biopsies à l'aiguille malgré le matériel relativement important que nous avons dans la plupart des cas.

En effet, même dans les cirrhoses les plus évoluées, la densité des lésions histologiques n'est jamais uniforme et l'aiguille peut ramener, soit de gros fragments de parenchyme hépatique en voie de régénération, et dans ces cas on aurait tendance à les interpréter comme des lésions peu évoluées, soit des îlots de sclérose et dans ce cas on les interprète comme des lésions très évoluées.

2° - Les îlots de régénération prélevés isolément sont parfois difficiles à distinguer de parenchyme hépatique subnormal ou en état de souffrance.

3° - Cependant, il semble que le traitement, s'il ne fait pas régresser des lésions qui nous paraissent souvent irréversibles, par contre, stabilise le processus évolutif comme tendrait à le faire penser un certain équilibre que nous avons pu étudier entre la sclérose qui devient bien lobulante, de type adulte, n'envoyant plus dans les îlots de régénération de fins tractus pénicillés évolutifs, et la disparition de l'infiltration inflammatoire à cellules rondes.

Quant au parenchyme hépatique, en régénération, il s'organise de façon plus fonctionnelle. Il n'en reste pas moins qu'il semble avoir de grandes difficultés à excréter ses produits d'élaboration comme tend à le prouver l'existence de cellules dont le cytoplasme contient des pigments biliaires et certains lobules en état de rétention graisseuse.

C O N C L U S I O N S

Au terme de ce travail, qu'il nous soit permis de conclure sur les remarques suivantes :

Depuis plus de 2 ans et demi nous avons traité, dans le Service des Professeurs J. TERRASSE et S. MOINADE, 70 cirrhoses éthyliques par les anti-mitotiques. Le plus souvent avec le Chloraminophène.

Cet essai nous avait semblé justifié par le pronostic effroyable des cirrhoses. Les résultats obtenus nous ont paru très intéressants surtout si on les compare à ceux observés chez les mêmes malades traités par les médications classiques (comparaison parallèle avec un lot témoin).

Les résultats ont été appréciés par l'étude de tests biologiques et plus récemment par la ponction biopsie hépatique sous contrôle laparoscopique.

Nous avons pu constater que c'est essentiellement sur l'élément inflammatoire que nous agissons. En effet la vitesse de sédimentation diminue ainsi que le taux des Gamma Globulines. Plus tardivement, la Sérum-Albumine s'élève tandis que les taux de Prothrombine et de Cholestérol tendent à se normaliser.

Du point de vue histologique, l'infiltration lymphoplasmocytaire périportale s'améliore ; la fibrose évidemment n'est que peu influencée ainsi que la stéatose.

Ces résultats confirment donc notre théorie pathogénique de la cirrhose qui fait de cette maladie, non seulement une atteinte stéatosique du foie d'origine nutritionnelle, mais une atteinte inflammatoire d'origine auto-immunitaire.

L'alcool possédant une toxicité hépatique propre, notre traitement se justifie par son action anti-inflammatoire et anti-immunitaire détruisant cette auto-défense nuisible de l'organisme et empêchant la prolifération de la sclérose qui désarticule la structure fonctionnelle hépatique physiologique. Le processus stabilisé, on peut alors espérer plus tardivement une régénération des îlots intacts. Mais ceci suppose que le parenchyme hépatique possède un potentiel de régénération suffisant et que le sevrage alcoolique soit total.

En conclusion, ces données nous amènent à poser les indications de ce traitement antimétabolite. Nous pensons que les cirrhoses justifiant de ce traitement sont :

- les cirrhoses non décompensées ou à la première, voire deuxième poussée de décompensation.
- les cirrhoses de type inflammatoire s'accompagnant d'une vitesse de sédimentation élevée et d'une dysglobulinémie importante.
- de toute façon, des sujets décidés au sevrage complet.

La conduite du traitement sera ainsi codifiée :

- Il sera poursuivi au moins six mois, associant anti-mitotique, corticoïde, antibiotique général et intestinal, hormone mâle ou anabolisant.

Parmi les antimitotiques, c'est le Chlorambucil qui nous a donné les meilleurs résultats du fait de sa tolérance et de sa facilité d'emploi.

Il serait particulièrement important de pouvoir mettre au point des tests permettant de mesurer les taux d'antigène, leurs diverses spécificités, les taux d'anticorps, et les reflets des inter-réactions antigènes-anticorps afin de pouvoir affirmer et chiffrer la maladie immunitaire et auto-entretenu de la glande hépatique. Cet espoir sera peut-être réalisé prochainement.

Nous espérons que d'autres auteurs viendront apporter ou critiquer cet essai ; le tribut payé par la Nation au fléau qu'est l'alcoolisme et l'intérêt des conceptions nouvelles concernant les processus auto-immunitaires ou supposés tels ont été nos guides au cours de ces recherches.

Vu, le 2 Mai 1969

Le Doyen

G. MEYNIEL

Vu, le 30 Avril 1969

Le Président de Thèse

J. TERRASSE

Vu et Permis d'Imprimer

N° M 23/69

Le 6 Juin 1969

Le Doyen

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABAGGI B. - Les cirrhoses -
Revue des Sciences Médicales - 164 - 70 - 71 - 1965
- 2 - AIMARD G., GIRARD P.F., RAVEAU J. - Sclérose en
plaques et processus d'auto-immunisation, traitement
par les antimitotiques.
Lyon Médical, 6, 345-352, 1966.
- 3 - AMIEL J.L., et MERY A. M. - Recherches immunologi-
ques sur le choriocarcinome placentaire - Associa-
tion Française pour l'étude du cancer -
Presse Médicale, 76, 16, 768-769, 1968.
- 4 - ARNOLD G. - La pharmacologie des Médicaments Immu-
no-Suppressifs -
Médecine et Hygiène - 854, 43, 1969.
- 5 - ARON E., VARGUES R., WEILL J.D., LAMY J.N. -
L'électrophorèse en gel de polyacrylamide -
Archives Françaises des Maladies de l'Appareil di-
gestif - 58, 12, 41-50 - 1969.
- 6 - ARTER W.J., PERKINS K.W., BLACKBURN G.R.B. -
Expérience with the use of 6-Mercaptopurine and
"Immuran" in the treatment of progressive hepatitis
(Active Chronic Hepatitis)-
Australasian Ann. Med. 15, 222-226, 1966
- 7 - AUDRAN R. - Biologie du complément -
Biologie Médicale, XLIX, 4, 363, 390, 1960.
- 8 - AUDRAN R. - Titrage et physiopathologie du complément
Transfusion, 2, 1, 28-46, 1959.
- 9 - BACH J.F. - Les immuno-dépresseurs.
La Vie Médicale, 2, 180-194, 1969.

- 10 - BEAN R.H.D. - Treatment of ulcerstive colitis with antimetabolites
Brit. Med. J., 1, 1081-1084, 1966.
- 11 - BERNARD H., ORSINI A., COIGNET J., MARIANI R., PERRIMOND H., PASSERON, SASSY C. - Indications actuelles des antimetabolites et des antimetabolites chez l'enfant en dehors des néoplasies et des hé-mopathies malignes.
Revue de Pédiatrie, 4, 213-220, 1965.
- 12 - BERNHEIM R. - Les Affections Endocriniennes par au-to-anticorps. -
Le concours Médical 25, 4455-4459, 1966.
- 13 - BERGMANN G.V. und SARINI - Untersuchungen über des komplement in Serum bei Leberkranken -
J. Exper. U. Ther, 4, 817, 1907 : zit nach M. Goldner Dtsch. Med. Wschr, 10, 390, 1929.
- 14 - BESANCON J. - Survie et Pronostic des cirrhoses Alcooliques -
Presse Médicale - 73-24 - 1965.
- 15 - BOIVIN P., LAMELIN J.-P., FAUVERT R. - Physio-pathologie de la stéatose alcoolique.
La revue du Praticien, 16, 6, 709-716, 1966.
- 16 - BOQUIEN Y., BERNARD S., BLAIN C. et LE BODIC L. -
La fiche réticulo-endothéliale de Sandor dans la cir-rhose du foie, comparaison avec les autres éléments de diagnostic. -
Semaine des Hôpitaux, 31, 1373-1377, 1966.
- 17 - BOURREILLE J. et HECKETS WEILLER Ph. - Dysglo-bulinémie et appareil digestif -
Gazette Médicale de France - 76, 4., 701-716, 1969.
- 18 - BRANDRISS M.W. - Preliminary Experience with Admi-nistration of 6 Thioguanine in chronic Hepatitis -
Annale of Internal. Medecine, 59, 3, 398-400, 1963.
- 19 - CACHIN M. et NAUDIN G. - Cirrhose biliaire primi-tive et auto-immune.
Concours Médical - 90-18, 3740-3745, 1968.
- 20 - CAMUS J.-P. et FOUROT J. - Antimetabolites et rhu-matismes inflammatoires.
Les cahiers du collège de Médecine des Hôpitaux de Paris, 10, 631-636, 1966.
- 21 - CHARMOT G., ANDRE L.J. - Etat actuel des connais-sances sur la physiologie de la rate. -
Revue du Praticien, 15, 26, 3357-3368, 1965.

- 22 - CHENG SIANG SEAH, WONG K.H., ANDREW G.K.,
CHEW, JAYARATNAM F.J. - Cyclophosphamide in the
treatment of systemic lupus erythematosus -
Brit. Med. J. 1, 333-335, 1966.
- 23 - CHIAPPINO G., PERNIS S. - Démonstration par immu-
no fluorescence des macroglobulines 19S et des gam-
ma-globulines 7S dans différentes cellules de la rate
humaine.
Path. Microbiol, 27, 1, 9-15, 1964.
- 24 - DALMASSO A.P., MARTINEZ C. et GOOD R.A. -
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 110, 205, 1962.
- 25 - DAMESHER W. - Recent studies autoimmunity -
Acta haemat (Basel) - 31, 187-199, 1964.
- 26 - DAMESHEK W. et SCHARTZ R. - Treatment of cer-
tain auto-immune diseases with antimetabolite : a
preliminary report.
Tr. A Ann. Phys. 73-113 1960.
- 27 - DESCOS L. et MOULINIER B. - Etude Clinique de
la Cirrhose Alcoolique du Foie -
Cahiers Médicaux Lyonnais - 44, 2253-2264, 1968
- 28 - EASTON J.A et al. - An antibody against stored Blood
associated with cirrhosis of the liver and false po-
sitive serological test for syphilis.
J. Clin. path. 18, 460-461, 1965
- 29 - ERLICH G. und MORGENROTH - Untersuchungen über
des Komplement in Serum bei Leberkranken :
sit nach M. Goldner Dtsch Med. Wschr, 55, 390,
1929.
- 30 - FASQUELIE R., BARBIER P., DAGUET, COULLET P.-
Elements d'immunologie générale -
Masson ed. 1965.
- 31 - FAUVERT R., BOIVIN P., LAMELIN J.-P. - Le syn-
drome clinique et biologique de la stéatose alcool-
ique.
La Revue du Praticien, 16, 6, 719-724, 1966.
- 32 - FREY H. - La microscopie à fluorescence -
Revue Médicale de la Suisse romande - 10, 719-724,
1966.
- 33 - GEENEN J.-E., HINSLEY G.T., WINDSHIP J.H. -
Chronic active hepatitis treated with 6 Mercaptopu-
rine. - Sustained remission -
Ann. Int. Med. 65, 1277, 1966.

- 34 - GERMAIN D., CREYSSEL R. - Métabolisme des Immunoglobulines -
Cahiers Médicaux Lyonnais - 42, 12, 859-868, 1966.
- 35 - GIRARD M., PLAUCHU M., BEL A. et Mme BOURRET D. - Etude statistique et pronostique de la cirrhose alcoolique décompensée (A propos de 290 observations).
Le Journal de Médecine de Lyon, 1107, 1441-1492, 1966.
- 35 bis - GOGGEL K.H., EPPERLEIN H. - Behandlung chronischer hepatiden und leberzirrhosen mit 6 - Mercaptopurin und einam methylhydrazinderivat.
Med. Klin, 60, 34, 1362-1368, 1965.
- 36 - GOLDSTEIN G.M.R.A.C.P., WHITTINGHAM S.M.D. - Experimental Autoimmune Thymitis.
The Lancet, 2, 7458, 315-318, 1966.
- 37 - GOODMAN H.C., WOLFF S.M., CARPENTIER R., ANDERSON B.R., BRANDISS M.W. - Current studies on effect of antimetabolites in nephrosis, other non neoplasie diseases, and experimental animal.
Ann. Intern. Med 59, 388, 1963.
- 38 - GOULLET PH. - Introduction à l'Immuno-Pathologie - Le Problème des auto-anticorps -
Gazette Médicale de France - 74, 2831-2844, 1967.
- 39 - GOULLET PH - Biosynthèse des anticorps sériques -
Presse Médicale - 73-27, 1573-1576, 1965.
- 40 - GUIMBRETIERE J., AUDRAN R. - Le complément dans les cirrhoses -
Transfusion 3, 1, 35-45, 1960.
- 41 - HALPERN B. - Sérum anti-lymphocytaire -
Concours Médical 91-1, 63-70, 1969.
- 42 - HARTMANN L., FILIPPI-WURMSER S., OLLIER M.P. - Evaluation des immunoglobulines sériques au cours des cirrhoses du foie. Les cirrhoses dysglobulinémiques.
Arch. Franç. des maladies de l'Appareil digestif, 56, 1-2, 86, 1967.
- 43 - HAYES D.M. and SPURR CH. L. - Use of Phytohemagglutinin to stimulate hematopoiesis in humans -
Blood 27, 78-84, 1966.

- 44 - HAZARD J. et GENTILINI M. - Septicémies et Bactériemies à Colibacilles de l'Adulte -
Presse Médicale 72-36, 2089-2093, 1964.
- 45 - HECHT Y. et CHEVREL B. - Aspects immunitaires des hépatites chroniques. Indications thérapeutiques -
Concours Médical, 5795-5802, 1967.
- 46 - HEILMEYER L., SCHMIDT F. und KUHN H.A. -
Erfahrung mit der Cortison-Behandlung bei Virushepatitis. Dtech.
Med. Wschr. 1, 992, 1955.
- 47 - HERBEUVAL R., GUERCI O., CHARLES J.M., PER-
RIN F. - Anémie hémolytique et cirrhose du foie -
Annales Médicales de Nancy - 5, 851-855, 1966.
- 48 - HERSCH E.M., VERNON G.W., FREIREICH J.E. -
Inhibition of the local inflammatory Response in Man
by antimetabolite.
Blood, 27, 1, 38-48, 1966.
- 49 - HEULLY F., LAURENT J., MAUARY G., BAS M.
DROUIN P. - Les cirrhoses avec dysglobulinémies.-
Revue des C.H.U. - 4, 31-32, 1968.
- 50 - Hors J.H. - Incidents et accidents du traitement par
drogues immuno-suppressives. -
Vie Médicale, 47, 223-228, 1966.
- 51 - ISRAEL L., DELOVEL J., LAMBARD D., BERNARD E.-
Mise en évidence d'un effet hémato-protecteur de la
phytohémagglutinine administrée en traitement conti-
nu au cours de la polychimiothérapie anti-cancéreuse.-
Société médicale des Hôpitaux de Paris, 116, 15,
1531-1539, 1965.
- 52 - JOHNSON G.D.F.I.M.L.T., HOLBOROW E.J., M.D.
GLYNN L.E., F.R.C.P.6 - Antibody to liver in lupoid
hepatitis -
The Lancet, 2, 7460, 416-418.
- 53 - KLEIN - Ilots réticulo-lymphocytaires thymiques et
spléniques foetaux humaines et genèse des mécanis-
mes immunitaires.
C.R. Société Biologie - 156, 10, 1623-1626, 1962.
- 54 - KOURILSKY - L'auto-immunité -
Documenta Geigy, 4, 1-2, 1966.

- 55 - LAGRUE G. et BARIETY J. - Intérêt des immuno-Suppresseurs en Pédiatrie -
Vie Médicale 48, 901-914, 1967
- 56 - LAMOTTE M., SEGRESTAA J.M., CAULIN Ch. -
Tentatives de Thérapeutique Immuno-Suppressive
au cours des cirrhoses éthyliques.
- 56 bis - J. LAURENT, G. MAAUARY, M. BAS, D. VAU-
TRIN, P. DROUIN, P. GAUCHER et F. HEULLY-
Les Immuno-suppresseurs dans le traitement des
cirrhoses du foie -
Expérience personnelle "Acta Gastro enterologica
Belgica" n° 11, 1968.
- 57 - LAVIA M.F. - Antibody production in vitro by rat
splenn celles.
Arch. Math., 74, 366-370, 1962
- 58 - LINZ R., LECOCQ E. - Sur la formation d'anticorps
dans les cultures de ganglions lymphatiques de rats
et de lapins immunisés.
Path. Biol. 12. 9-10, 541-549, 1964.
- 59 - LORENSEN L. et VIDEBAEK A. (Copenhague) - Trai-
tement des collagénoses par les Cytostatiques -
The Lancet 2, 7412, 558-561, 1965.
- 60 - Mac LUVANIE S.K., Mac CARTHY J.D. - Hepatitis in
Association with Prolonged -
6 - Mercaptopurine Therapie - 80-90, 1958.
- 61 - MACKAY I.R., WEIDEN S., UNGAR B. - Treatment
of active chronic hepatitis and lupoid hepatitis with-
6 - Mercaptopurine and azothioprine.
The Lancet, 1, 899-902, 1964.
- 62 - Mac KAY I.R., WEIDEN S., HASKER J. - Auto-Immune
Hepatitis.
Ann. N.Y. Acad. Scie 124, 767, 81, 1965.
- 63 - MARCHAL G., SAMANA M., CASUBOLO D. - La fi-
brinolyse au cours des cirrhoses du foie -
La Revue de Médecine - 2, 69, 76, 1966.
- 64 - MARTIN F. - Pathogénie de la Cirrhose Alcoolique -
Cahiers Médicaux Lyonnais - 44, 2247-2251, 1968.
- 65 - MARTINEZ C., DALMASSO A.P., et GOOD R.A. -
Mature, 194, 1289, 1962.
- 66 - MARTINEZ C., KERSEY J., PAPERMASTER B.W.,
GOOD R.A. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 109, 193,
1962.

- 67 - MASAYUKI ODA and SEIICHI FURUTA - Studies on the treatment of chronic liver diseases with special reference to 6-MP of small dosis -
The 3rd World Congress of Gastroenterology 1966, Tokyo, Japan.
- 68 - MAUMICK M., KUNKEL H.G. - Two majour types of normal 7S y globulins.
J. exp. Med. 117, 213-230, 1963.
- 69 - MAUMICK M., KUNKEL H.G. - Classification of myeloma proteins, Bences Jones Proteins and macroglobulins into two groups on the basis of commun antigenic determinats.
J. exp. Med. 116, 859-877, 1962.
- 70 - METZGER H. - L'anémie des cirrhoses. -
La revue de Médecine, 3, 132-139, 1966.
- 71 - MICE, RUSSEL P.J., HICKS J., D., BURNET F.M. - Cyclophosphamide treatment of Kidney disease in (NZBX NZW), Lancet 74, 50, 1279-1284, 1966.
- 72 - MIKOL C. - Valeur sémiologique des réactions de réaction positive en dehors de Syphilis. -
La Presse Médicale, 74, 32, 1663-1664, 1966.
- 73 - MIKOL - PAUPE J. - Maladie avec auto-anticorps -
Données cliniques et expérimentales.
Presse Médicale 72, 2455-2521, 1964.
- 74 - MILLIEZ P., LAGRUE C., BARIETY J. - La chimiothérapie immuno-suppressive des syndromes néphrotiques. -
Journal de Médecine de Bordeaux, 12, 1965.
- 75 - MORETTI G., STOEFFEN J. et BALLON P. - La nécrose parenchymateuse au cours de la cirrhose alcoolique du foie. -
Presse Médicale n° 52, 72, 3109-3112.
- 76 - NAUCIEL Ch. - L'auto-immunisation. -
Les feuillets du Praticien 256, 231-236, 1966.
- 77 - NAUDIN G. - Quand demander une laparoscopie et éventuellement une Ponction biopsie du foie -
Concours Médical. 10-44, 7239-7250, 1968.
- 78 - NOCTON F. - Immunopathologie des Maladies du Foie-
Gazette Médicale de France - 74, 2895-2906, 1967.

- 79 - PAGE A.R., CONDIE R.M., GODD R.A. - Suppression of plasma cell. hepatitis with - Mercaptopurine. Amer. J. Med. 36, 200, 1964.
- 80 - PERNIS et Coll. - Identification in human lymphoid tissues of cells that produce group 1 or 2 gamma-globulines. Immunology, 7; 500-506, 1964.
- 81 - PILLOT J. - Mecanismes et Maladies d'auto-Immunsation - Gazette Med. de France - 74, 2853-2857; 1967.
- 82 - POLAK M. - Modifications of the reticuloendothelial system of the rat splenn in experimentally produced immuncalergies. Z. immun-Foresch, 126, 65-67, 1964.
- 83 - POPPER H., PARONETTO, SCHAFFNER F. - Immune Processus in the pathogenis of liver disease - Ann. N.Y. Acad. Sci 124, 781-800, 1965.
- 84 - POPPER H. - Factions in self perpetuation of cirrhosis- Congrès International d'hépatologie - Tokyo - 1966.
- 85 - REVILLARD J.P. - Les mécanismes d'action des substances immuno-dépressives. - Cahiers Médicaux Lyonnais, 42, 27, 2059-2068, 1966.
- 86 - RIFKIN H., MARTES L.J., HAMMERMAN D.J., BLUMENTHAL M., WEISS A., WEINGARTEN B. - Ann. Int. Med. Chicago 89, 32, 1952.
- 86 bis - RUBIN E., LIEBER C.S. - Alcohol induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers. - New Engl. J. Méd., 278, 869-876, 1968.
- 87 - SCALISE G., LECCHINI P.M., BOGGIANO C.A. - Aspetti immunologici del epatite cronica attiva - Minerva Medica 58, 100, 4563-4572, 1967.
- 88 - SCHIRREN K.G. - Vorlaufige Erfahrungen mit antimetaboliten-thérapie von Autoaggressionskrankheiten in der Dermatologie. Dermatologische Universitäts-Klinik und Poliklinik, Frauen-Lobstr 9, D 8 München 15 in Münchner medizinische Wochenschrift, 107, 2553-2557, 1965.
- 89 - SCHWARTZ R., EISNER A., DAMESHEK W. - The effects of 6 Mercaptopurine on primary and secondary immune responses. The journal of clinical investigation, 38, 7, 1394-1403, 1959.

- 90 - SCHWARTZ R., STACK J., DAMESHEK W. - Effet of 6 Mercaptopurine on Antibody Production Proceedings of the Society for Experimental biology and Medicine 99, 1, 164-167, 1958.
- 91 - SHALOVA MA et Coll. - Change in the fractionnal composition of serum globulins and lymph node extracts under the influence of immunisation and Cortisone.- Zh. Mikrobiol (Mosk) 40, 55-61, 1963.
- 92 - SHERLOCK S. - Active Chronic hepatitis (juvenile cirrhosis) - Congrès International d'hépatologie- Tokyo - 1966.
- 93 - SONAK R. et Al. - Specific antibodies in the serum of dogs with experimental liver cirrhosis - Med. exp. (Basel), 10, 387-394, 1964.
- 94 - TERRASSE J., MOINADE S., RIGAL D. - Introduction à la Thérapeutique par les anti-métabolites des cirrhoses hépatiques alcooliques. - Presse Médicale, 13, 653-654, 1967.
- 95 - TURCULET D. et OPRESCO - La réticulose lymphoplasmocytaire de l'auto-immunité. - La Presse Médicale, 74, 7, 307-310, 1966.
- 96 - TURK J.-L., POLAK L. - Action of antilymphocytic sera on reactions caused by immune complexe formation - The Lancet - 130-131, 1969.
- 97 - VACHON A., TETE R., PALIARD P. et MALLURET J. - Les septicémies et bactérionémies des cirrhoses alcooliques. - Revue Lyonnaise de Médecine 15,8, 5-23, 1966.
- 98 - VALUEVA T.K. et Col. - A propos du rôle de la rate dans la régulation des protéines du sérum sanguin.- Fiziol Zh (Kiev), 9759, 64, 1963.
- 99 - VARAY A., MALLARME J., RAIN J.P. - Les cirrhoses dysglobulinémiques. Etudes nosologique, clinique et anatomique. - Arch. Franç. des maladies de l'appareil digestif, 56, 1,2, 84-86, 1967.
- 100 - VAUZELLE J. - Anatomie pathologique de la cirrhose alcoolique. - Cahiers Médicaux Lyonnais - 44, 2233-2246, 1968.
- 101 - VORLANENDER K.O. - Phénomènes immunologiques au cours des syndromes hépatiques. Miescher P. et Vorlanender K.O. - Immuno-pathologie clinique et expérimentale. Collection de l'Institut Pasteur.

- 102 - WAKSMAN Byron H. - Les bases cellulaires de la réponse immunitaire.
Annales de l'Institut Pasteur, 105, 3, 465-475, 1963.
- 103 - WALDENSTROM J. - Leber und Blutproteine im Nahrungseiweiss. Verhandl. Dtsch. Ges. f. verd. Stoffwechseldr. 15 tagg, S 113, 1095.
- 104 - WEST C.D., HONG R., HOLLAND N.H., - Effet of cyclophosphamid of lipoid nephrosis in the human and on amino nucleoside nephrosis in the rat.
The J. of pediatrics 68, 516-525, 1966.
- 105 - WHITTINHAM S., MACHAY L.R., IRWIN J. - Auto-immune Hepatitis. The Lancet 7451 - 1333-1335, 1966.
- 106 - YOKOUTI T. - J. exper. Med. 32, 198, 318, 1938.
Tit nach Schmidt (H) :
Forstsch. d. Serologie D. Steinkopfl, Bd 52, 1954.
-

